

**PATENT OFFICE OF THE RUSSIAN  
FEDERATION  
(ROSPATENT)**

**FEDERAL INSTITUTE OF INDUSTRIAL  
PROPERTY**

30-1, Berezhkovskaya nab. 123995,  
Moscow  
Phone (095)240-60-15, telex 114818, fax  
(095)243-33-37

---

To No. 9-1967 of 12.04.2004  
Our No. 2000101000/14(001785)

In the response please refer to the number of the application

(74) To: A.V.Polikarpov,  
NEVINPAT,  
P.O.Box 24,  
St.Petersburg 193036

**CONCLUSION    11.06.2004**  
on the patentability of the invention

(21) On application No. 2000101000/14(001785)    (22) Date of receipt of the application: 16.02.2000

---

**ARGUMENTS**

In accordance with Article 27(5) of the PCT, the patentability of the invention has been examined in accordance with the national Patent Law, i.e. in accordance with Article 4(2) of the Russian Patent Law. The Examiner notes that all the conditions for establishing the Convention priority in accordance with Rule 19.3.1 of the Russian Patent Rules are met by the Applicant and therefore the Convention priority of 16.07.97 is established.

After examining the application materials in the scope of the claims, the Examiner has established the following.

Claimed is a method of controlling a smooth muscle.

With respect to the claimed methods the Examiner notes the following.

**BEST AVAILABLE COPY**

The Examiner has carefully studied the Applicant's response, wherein the Applicant explains the technical essence of the invention in its part concerning "a non-excitatory electric field". The Examiner thanks the Applicant for said explanations.

1. The Examiner notes that claim 104 does not meet the requirements of Rule 20(3) of the Russian Patent Rules, according to which presented additional materials should not alter the essence of the claimed invention. Additional materials are considered altering the essence of the claimed invention if they comprise features to be included in the claims which were absent from the original application materials. A method of controlling "the smooth muscle of a gland" is claimed in claim 104. However, said features were absent from the original application materials and cannot therefore be taken into account.

2. With respect to claims 93-98, 72-73 and 12, the Examiner notes the following. Information showing how to control a circulating system by constricting or expanding a large vein or a large artery by application of a non-excitatory electric field is absent from the application materials and the prior art. It is known in the art that vessel smooth muscles do not respond by developing directly an action potential to the application of an excitatory impulse (see Шуба М.Ф. и др., Физиология сосудистых гладких мышц, Киев, Наукова Думка, 1988, с.142 (Shuba M.F. et al., Physiology of vessel smooth muscles, Kiev, Naukova Dumka, 1988, p.142)). Furthermore, the tone of vessels is not only defined by their myogenic nature (their own pacemakers) but also mediated by neuromediators present in blood (neurogenic nature). The Applicant did not indicate how he carried out said controlling in a living body and which electric impulses acting directly on vessel smooth muscles were used. The Applicant's statement that such information was disclosed in the applications mentioned on pp.26-27 of the disclosure cannot be taken into consideration because this information was published after the claimed priority date. Therefore, the invention according to claims 93-98 does not meet the requirements of Rule 19.5.1(2) according to which means and methods making possible implementation of the invention as it is defined in any claim shall be described in the application materials or in the prior art, which fact does not allow the Examiner to consider said claims complying with the requirement of industrial applicability.

The same relates to claims 72-73 relating to methods of controlling an uterus, which methods comprise determining a portion of the uterus suspected of generating undesirable

example of such a portion. However, the Examiner notes that scars and fibroids are known to be portions of a connective tissue which cannot have its own pacemaker activity. The Examiner additionally notes that smooth muscle portions near scars overdistended for a long period of time cannot have their own pacemaker activity because a smooth muscle has plasticity, i.e., when such a muscle has been extended for a long time, its tension is reduced. Furthermore, it is known in the art that an uterus is relatively non-excitabile within the period between ovulations (see Покровский В.М. и др., Физиология человека, М., Медицина, 1997, т.1, с.94 (Pokrovsky V.M. et al., Physiology of Man, Moscow, Medicine, vol.1, p.94)) and therefore it is non-excitabile with respect to undesired pathological signals. I.e., the application materials contain no information showing how portions generating undesirable activation signals are determined and how the control of an uterus in a living body by applying a local specific field to its portion, e.g., near a scar, is carried out.

Concerning claim 12, the Examiner notes that from the application materials and the prior art it is impossible to determine the "predetermined" tension that the portion of a colon shall have when an electric field is applied to it. Therefore, the method claimed in claim 12 does not meet the requirements of Rule 19.5.1(2) according to which means and methods making possible implementation of the invention as it is defined in any claim shall be described in the application materials.

3. With respect to claims 1-7, 10, 13, 59-61 and 74-86, the Examiner notes the following. In the previous official action the Applicant was informed that a number of claims did not meet the requirements of Rule 19.5.1(2) of the Rules, according to which the possibility of implementation of the purpose of the claimed subject-matter indicated by the Applicant shall be confirmed. The above-mentioned claims relate to medical treatment of diseases characterized by specific pathological processes taking place in smooth muscles. Examples of controlling smooth muscles at normal state using non-excitatory electric field are presented in the application materials. This fact is known from Бабский Е.Б. и др., Физиология человека, М., Медицина, 1972, с.348 (Babsky Ye. B. et al., Physiology of Man, Moscow, Medicine, 1972, p.348) wherein it is indicated that, at the passage of direct current through a nerve or a muscle, the excitation threshold, particularly of a muscle, changes and the excitability of a tissue in response to the action of a stimulus changes accordingly, i.e., increases or decreases. This phenomenon is called electrotonus. Therefore, it is obvious to a skilled person that it is possible to control the excitability of a

for a smooth muscle tissue. The distance over which said potential propagates when applied, e.g., to one smooth muscle cell, is also known. It is approximately 10 times the length of the cell (see Шуба М.Ф. и др., Физиология сосудистых гладких мышц, Киев, Наукова Думка, 1988, с.11-15 (Shuba M.F. et al., Physiology of vessel smooth muscles, Kiev, Naukova Dumka, 1988, pp.11-15)). It is also known that there is a close connection between the contractive and electrical activity, especially between the action potential and corresponding smooth muscle contractions (see the above reference, p.142). Therefore, it is obvious to a skilled person that the application of an electric field capable of reducing the smooth muscle excitability leads to blocking the mechanical activity of said muscle because both the pacemaker signal of the muscle itself and the activation signal applied by the Applicant are not able to induce the smooth muscle action potential. The magnitude of this field determines the degree of "the involvement" of muscles. The force of contraction will be defined by the number of muscle units (elements) participating in the contraction (Р. Шмит и др., Физиология человека, М., Мир, 1996, т.1, с.78 (Shmit R. et al., Physiology of Man, Moscow, Mir, 1996, v.1, p.78)). It is obvious that the application of an electrotonus potential to a part of motive units will lead to reduction in the force of contraction, which is illustrated by Figs.13-16 in the disclosure. The other situation concerns increase in the force of contraction of a muscle. It is possible to increase the force of contraction by achieving toothed tetanus when each subsequent signal arrives during the contraction period of a muscle, as a result of which summation of muscle contractions and increase in the force of contraction of the muscle occur (see Покровский В.М. и др., Физиология человека, М., Медицина, 1997, т.1, с.82-83 (Pokrovsky V.M. et al., Physiology of Man, Moscow, Medicine, 1997, v.1, pp.82-83)). This phenomenon is illustrated by Figs.19 and 18 wherein the applied impulse comes at the phase of muscle contraction. Such a phenomenon, i.e., the occurrence of toothed tetanus, is also known for smooth muscles (see Шуба М.Ф. и др., Физиология сосудистых гладких мышц, Киев, Наукова Думка, 1988, с.142 (Shuba M.F. et al., Physiology of vessel smooth muscles, Kiev, Naukova Dumka, 1988, p.142)).

Thus, the possibility to control a smooth muscle, i.e. to reduce the force of contraction and even to completely block its electric and therefore its mechanical activity or to increase the force of contraction of a smooth muscle is disclosed in the prior art. This possibility was confirmed by the Applicant in his experiments.

Further, it is obvious to a skilled person that the pathologies described in the application

thereby with abnormalities in functioning of smooth muscles. However, no examples demonstrating the correction of the pathological states indicated in claims 1-7, 10, 13, 59-61 and 74-86 were presented by the Applicant. Thus, the inventions claimed in said claims do not meet the requirements of Rule 19.5.1(2) of the Rules and cannot be considered complying with the requirement of industrial applicability.

With respect to claims 14 and 15, the Examiner notes the following. The purpose served by the method claimed in claim 14 is indicated as increasing the motility of a GI tract, which purpose is implemented by increasing the force of contraction at a portion of the GI tract. However, it is known that increase in the motility of a GI tract can be achieved not only by increasing the force of contraction, but mainly by increasing the rhythm of contraction (see Покровский В.М. и др., Физиология человека, М., Медицина, 1997, т.2, с.54 (Pokrovsky V.M. et al., Physiology of Man, Moscow, Medicine, 1997, v.2, p.54)). Examples showing the fact that the motility of a GI tract increases when the force of contraction is increased are absent from the application materials. Therefore, the invention claimed in claims 14 and 15 does not meet with the requirements of Rule 19.5.1(2) of the Rules and cannot be considered complying with the requirement of industrial applicability.

The Examiner notes that claim 21 does not meet the requirements of Rule 19.5.1(2) of the Rules because it is indicated in the application materials that an inhibitory electrical field can be applied to only one layer of a muscle. However, this field cannot be applied together with application of an excitatory field because in such a case both the layers of the smooth muscle will be excited (see p.26 of the disclosure). At the same time, it follows from the wording of claim 21 that it is possible to use both the fields simultaneously, which contradicts the disclosure. Thus, the invention claimed in claim 21 does not meet the requirements of Rule 19.5.1(2) of the Rules, which does not allow the Examiner to consider it complying with the requirement of industrial applicability.

The Examiner notes that examples confirming the possibility to implement the purposes indicated in claims 72-86 are absent from the application materials. Furthermore, according to the fifth paragraph on p.38 of the disclosure relating to the analysis of the results presented in Fig.19, the application of an electric field necessary for increasing the force of contraction of a smooth muscle of a rabbit uterus results in reducing the force of its contraction. Therefore, the inventions claimed in claims 72-86 do not meet the requirements

of Rule 19.5.1(2) of the Rules, which fact does not allow the Examiner to consider the above claims complying with the requirement of industrial applicability.

4. Concerning claims 62 and 65-66, the Examiner notes that known is a method of advancing a probe in a GI tract, e.g., for implementation of endoscopic examination (see Савельев В.С. и др., Руководство по клинической эндоскопии, М., Медицина, 1985, с.21 (Saveliev V.S. et al., Guidebook on Clinical Endoscopy, M., Medicine, 1985, p.21)). The claimed method is distinguished from the known one in that the probe is advanced by using electric fields which are applied in such a way as to provide movement of the probe in the desired direction. However, the use of electric fields which cause the intestines to transport the source of an electric field in the desired direction by alternate action on longitudinal and circular muscles of a GI tract is described in RU 2075980 C1, 27.03.1997. The Applicant's statement that an elongated probe is not similar to a capsule because it has a tip does not seem to be justified because the process described in claims 62 and 65-66 represents an imitation of the mechanism of advancing a food mass along a GI tract (see Покровский В.М. и др., Физиология человека, М., Медицина, 1997, т.2, с.42 (Pokrovsky V.M. et al., Physiology of Man, Moscow, Medicine, 1997, v. , p.42)), which envisages alternation of contraction phases and the presence of a portion of reduced tone in front of a contracted portion. Such an imitation can be applied as well to both the probe and capsule. Therefore, the Applicant's proposal relates to replacement of a part of a known means with another known part to achieve a technical result which is known to be affected by such a replacement. This does not allow the Examiner to consider the invention claimed in said claims inventive (see Rule 19.5.3(3) of the Rules).

5. Concerning claims 112-119, the Examiner notes that the use of an electric field for stimulating labor using external and internal electrodes and a feedback sensor controlling the force of birth pains is described in SU 553997, 12.03.1975. This reference actually describes a method of controlling the activation profile of a smooth muscle organ, the method comprising determining a desired activation profile, i.e. determining how an uterus shall contract during labor, and controlling the contractive activity of the organ by applying an electric field, which control is carried out by using a feedback sensor determining the mechanical activation profile. The claimed method is distinguished from known one in that a non-excitatory electric field is applied to a portion of the organ to modify its activation profile. However, known is the use of a non-excitatory electric field for controlling the force of

Медицина, 1997, т.1, с.82-83 (Pokrovsky V.M. et al., Physiology of Man, Moscow, Medicine, 1997, v.1, pp.82-83)) which, in turn, provides the possibility to modify their activation profile. Therefore, the Applicant's proposal relates to replacement of a part of a known means with another known part to achieve a technical result which is known to be affected by such replacement. This does not allow the Examiner to consider the method claimed in claims 112-119 inventive (see Rule 19.5.3(3) of the Rules).

6. The Examiner notes that the inventions claimed in claims 9-10, 16-20, 22-23 and 57-58 can be considered patentable if the claims are amended with the Examiner's arguments and explanations taken into account.

With respect to the claimed devices, the Examiner notes the following.

New claim 109 comprises the feature "the smooth muscle of a gland". This feature was absent from the original application materials and therefore cannot, according to Rule 20(3) of the Rules, be introduced in the claims. In the previous official action the Examiner noted that according to the original application electric field is applied to hormone producing cells of a pancreas. In accordance with Rule 13.2 of the PCT Regulations, a group of inventions meets the requirement of invention unity only when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. Electric field and the place where it is applied, i.e. a smooth muscle, are the special technical features uniting the claimed group of inventions. However, in the invention of claims 109-111 electric field is applied to hormone producing cells which are not smooth muscle cells. A pancreas, which does not represent a smooth muscle, is indicated by the Applicant as an example of such a muscle. Therefore, claims 109-111 do not comply with the principle of invention unity and shall, with the above taken into account, be cancelled from the claims.

In independent claim 24 the applied electric field is defined as "an electric field which does not generate a propagating action potential in the smooth muscle and which modifies the reaction of the smooth muscle to an activation signal", while in dependent claims 32, 33 and 34 this electric field is indicated as "a non-excitatory field", which does not comply with the principle of unity of terms. To observe the terms unity, the applied electric field shall be defined in the above claims in the same way. Further, in claim 53 the applied electric field is

fields are mentioned. To observe the unity of terms, the applied electric field shall be defined in the above claims in the same way.

In the Examiner's opinion, claim 92 is not properly drafted. In independent claim 90 it is indicated that the claimed apparatus for treating cramps comprises a plurality of electrodes, while according to dependent claim 92 the apparatus comprises a second electrode. In the Examiner's opinion, the apparatus claimed in claim 92 shall be defined as "comprising an electrode adapted to be placed outside the uterus."

The Applicant is requested to confirm the possibility to implement the apparatus claimed in claims 99-103, intended for controlling a circulatory system by electrifying a plurality of electrodes. The Applicant did not indicate how said control with the use of the apparatus of claims 99-103 can be carried out in a living body and what kinds of field impulses acting directly on vessel smooth muscles are used. The Applicant's indication that these data are presented on pp.26-27 of the disclosure cannot be accepted because said data were published after the priority date of the present application. Therefore, the apparatus claimed in claims 99-103 does not meet the requirements of Rule 19.5.1(2) of the Rules, according to which means and methods with the aid of which the invention as it is defined in any claim of the claims can be implemented shall be described in the original application materials or in the prior art. This does not allow the Examiner to consider said claims complying with the requirement of industrial applicability.

The present conclusion is issued according to Art.21(8), 4<sup>th</sup> paragraph, of the Russian Patent Law.



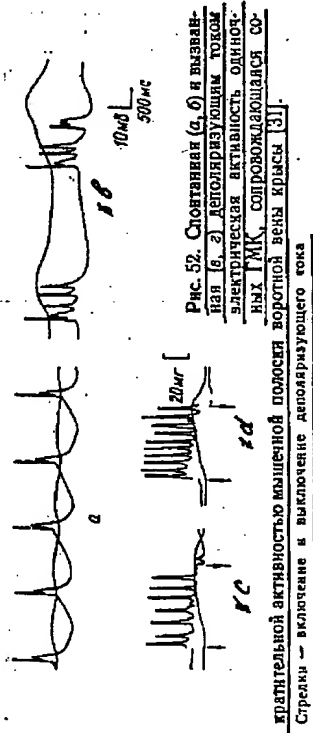


Рис. 52. Спонтанная (а, б) и вызванная (в, г) деполаризующим током электрическая активность отдельных ГМК, сопровождающаяся сократительной активностью мышечной полосы вортной вены крысы [31].  
Стрелки — включение и выключение деполаризующего тока

шие в плазматической мембране. К сожалению, результаты исследования последних 7—10 лет на сосудах самого различного диаметра — от микрососудов до аорты — все больше убеждают, что способность спонтанно генерировать ПД, пожалуй, скорее исключение, чем правило. Одним из немногих исследованных до сих пор сосудов, ГМК которых способны генерировать как спонтанные, так и вызванные ПД, является вортная вена (рис. 52).

Одновременная регистрация электрической и сократительной активности ГМК сосудов указывает на тесную связь между ПД и соответствующими им фазными сокращениями (рис. 52). При частых ПД отдельные быстрые фазные сокращения могут сливаться в зубчатый или слитный тетанус (рис. 53). Если в последнем случае регистрировать только одно сокращение, может показаться, что мышца развивает тоническое сокращение. В действительности это тоническое сокращение по природе тетаническое. В отличие от этого ГМК сосудов могут развивать настоящее тоническое сокращение, которое не является результатом суммации отдельных фазных сокращений, вызываемых ПД. Поэтому следует различать тетанический тонус от сплошного, непрерывного тонического тонуса.

Как уже отмечалось, для гладких мышц пока нет надежного и универсального приема, с помощью которого можно было бы добиться разрыва связи между возбуждением, т. е. генерацией ПД в плазматической мембране, и сокращениями. Поскольку в ГМК вообще и в сосудистых в частности все эти структурно-функциональные звенья сопряжены возбуждения — сокращения отсутствуют (нет Т-трубочек, СР слабо развит, ПД имеют кальциевую, а не натриевую природу), то естественно было предположить, что между возбуждением в поверхностной мембране и активацией сокращения имеется прямая, непосредственная связь.

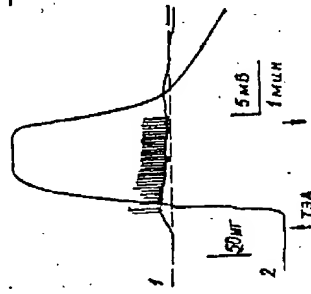


Рис. 53. Электрическая (1) и сократительная (2) реакция ГМК мезентерической артерии на действие ЭДА (10 мМоль/л) [31]

Действительно, удаление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из омывающего раствора или бавление к последнему блокатора кальциевого тока угнетает ПД и кращение в сосудах ГМК. Действием в этих условиях на поверхность мембрану импульсами деполаризующего тока не удается вызвать заметное сокращение. Поэтому было сделано предположение, что активация фазного сокращения ГМК, в том числе и сосудах ГМК, вызываемого ПД, участвуют те же внеклеточные ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , которые участвуют в генерации ПД. В опытах, проведенных на склеротизированных сосудах гладких мышц, показано, что пороговая концентрация ионов кальция, необходимая для запуска сокращения, равная  $10^{-7}$  моль/л, а максимальное сокращение наблюдается при  $10^{-5}$  моль/л. Поэтому естественно возникает вопрос, достаточно ли того кальция, который входит в ГМК во время генерации ПД, для активации сокращения. Количество  $\text{Ca}^{2+}$ , входящего внутрь ГМК во время генерации ПД, можно рассчитать по количеству электричества, необходимого изменения потенциала мембраны, обладающей емкостью, на величину равную амплитуде ПД. Согласно такому расчету увеличение внутриклеточной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  составляет до  $2,6 \cdot 10^{-6}$  моль. Этого количества  $\text{Ca}^{2+}$  должно быть достаточно для активации зон, но не максимального фазного сокращения.

В действительности такая ситуация и наблюдается в экспериментальных условиях [116]. Фазные сокращения, сопровождающие спонтанные ПД, как правило, имеют небольшую амплитуду и суммируются в зубчатый или слитный тетанус, если ПД следуют друг за другом с большим интервалом. Однако участие  $\text{Ca}^{2+}$  в активации сокращения предполагает его связывание внутри ГМК с сократительными белками и другими буферными системами. Поэтому увеличение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  до  $2,6 \cdot 10^{-6}$  моль/л может оказаться недостаточным для активации сокращения. Это обстоятельство иногда можно считать как аргумент в пользу того, что в активации сокращения также принимать участие внутриклеточно связанных ионы кальция освобождение которого запускается  $\text{Ca}^{2+}$ , поступившим извне в клетки при генерации ПД [150]. Однако, по данным наших исследований ГМК в бескальциевой среде [10], приведенный расчет дает заведомо заниженную концентрацию ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , поступающего в ГМК во время генерации ПД. В этих расчетах предполагается, что  $\text{Ca}^{2+}$  поступает в клетку только во время нарастания ПД, а после достижения максимума ПД трансмембранный ток становится равным нулю. Это действительно так, однако нулевое значение тока достигается не за счет того, что калиевый ток уменьшается до нуля, а за счет сложения входящего калиевого тока с выходящим кальциевым током.

Вследствие того что потенциалзависимая кальциевая проводимость мембраны инактивируется довольно медленно и неполностью, входящий кальциевый ток будет иметь место даже во время нисходящей фазы ПД, хотя суммарный трансмембранный ток в это время имеет входящее направление за счет увеличения калиевого проводимости мембраны. Поэтому более правильно оценивать количество  $\text{Ca}^{2+}$ , входящего в ГМК во время генерации ПД, по результатам измерения спонтанного входящего тока в опытах с фиксацией напряжения. В этом слу

Translation of extracts from Shuba M.F. et al, Physiology of vessel smooth muscles,

p.142

Fig.52. The spontaneous (a, b) and depolarization current-induced (d, e) activity of a single SMC accompanied by the contractile activity of a rat portal vein muscle stripe [31]. Arrows indicate switching on and off of the depolarization current.

... the results of studies conducted over the last 7-10 years with blood vessels having quite different diameters, from microvessels to aorta, more and more definitely show that the ability of vascular smooth muscle cells to generate action potentials is rather an exclusion than a rule. One of a few vessels studied to date that have smooth muscle cells capable of generation of both spontaneous and induced action potentials is the portal vein (Fig. 52).

Simultaneous registration of the electrical and contractile activity of vascular smooth muscle cells suggests an intimate relationship between action potentials (AP) and the related phase contractions (Fig. 52). With frequent AP, rapid phase contractions may merge to form a toothed or smooth tetanus (Fig.53). If only one contraction is registered in the latter case, it may seem that the muscle develops tonic contraction. However, this tonic contraction is actually tetanic by its nature. By contrast, cerebral vascular smooth muscles can develop genuine tonic contraction, which is not a result of summation of separate phase contractions produced by AP. Therefore, the tetanic tonus should be distinguished from the smooth continuous tonic tonus.

Fig. 53. The electrical (1) and contractile (2) response of cerebral artery SMC to tetraethylammonium (10 mmol/l) [8].

...  $\text{Ca}^{2+}$  ions removal from, or calcium current blocker addition to, the washing solution will inhibit AP and contraction of vascular smooth muscles. No detectable contraction will be induced by applying impulses of depolarizing current to a cell membrane under such conditions. So it has been suggested that the same extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  ions as those involved in AP generation are also implicated in activation of the phase contraction of smooth muscles, including vascular smooth muscles. Experiments with skinned vascular smooth muscles show that the threshold concentration of calcium ions required to induce contraction is  $10^{-7}$  mol/l and the maximal contraction is observed at  $10^{-5}$  mol/l.

мускулатуры кишечника действие, противоположное действию норадреналина. Добавление АХ к препарату гладкой мускулатуры кишечника уменьшает мембранный потенциал и увеличивает частоту спонтанных ПД. В результате увеличивается тонус и возрастает частота ритмических сокращений, т. е. наблюдается тот же эффект, что и при возбуждении парасимпатических нервов. АХ депонизирует мембрану, увеличивает ее проницаемость для  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$ .

Гладкие мускулы некоторых органов реагируют на различные гормоны. Так, гладкая мускулатура матки у животных в периоды между овуляцией и при удалении яичников относительно инвариантна. Во время течки или у животных, лишенных яичников, которым вводился эстроген, возбудимость гладкой мускулатуры возрастает. Прогестерон увеличивает мембранный потенциал еще больше, чем эстроген, но в этом случае электрическая и сократительная активность мускулатуры матки затормаживается.

## 2.5. ФИЗИОЛОГИЯ ЖЕЛЕЗИСТОЙ ТКАНИ

Классическими клеточными элементами возбудимых тканей (нервной и мышечной) являются нейроны и миоциты. Железистая ткань также относится к возбудимым, но образующие ее glanduloциты обладают существенной морфофункциональной спецификой.

### 2.5.1. Секретция

Секрети́я — процесс образования внутри клетки (glanduloцита) из веществ, поступивших в нее, и выделения из клетки специфического продукта (секрета) определенного функционального назначения. Glanduloциты могут быть представлены отдельными клетками и объединены в составе экзокринных и эндокринных желез.

Функциональное состояние желез определяется по количеству и качеству их экзосекретов (например, пищеварительных, потовых и др.) и содержанию инкретируемых железами продуктов в крови и лимфе. Реже для этого используют методы отведения и регистрация секреторных потенциалов с поверхности тела и слизистых оболочек; применяют также регистрацию потенциалов желез, их фрагментов и отдельных glanduloцитов; кроме того, распространены морфологические, в том числе гисто- и цитохимические методы исследования секреторной функции различных желез.

Glanduloциты выделяют различные по химической природе продукты: белки, липопротеиды, мукополисахариды, растворы солей, оснований и кислот. Секреторная клетка может синтезировать и выделять один или несколько секреторных продуктов одной либо разной химической природы. Выделяемый секреторной клеткой материал может иметь различное отношение к внутриклеточным процессам. Принято считать собственно секретом продукт метаболизма данной клетки, экскретом — продукт ее катаболизма, рекретом — поглощенный клеткой из крови и затем в неизменном виде выделенный продукт. Секрет может выводиться из

клетки через ее апикальную мембрану в просвет апинусов, прото желез, полость пищеварительного тракта — внешняя секреция или экзосекреция. Выведение секрета из клетки через ее базальную мембрану в интерстициальную жидкость, откуда поступает в кровь и лимфу, называется внутренней секрецией или эндосекрецией, или инкретцией.

Экзо- и эндосекреты имеют много общего на уровне синтеза выделения секреторного продукта. Выделение секретов из клеток может осуществляться двумя способами, поэтому в крови могут обнаружиться продукты экзосекреторных желез (например, ферменты пищеварительных желез), а в экзосекретах — гормоны (в секрете пищеварительных желез находят небольшое количество гормонов). В составе некоторых желез (например, поджелудочной) имеются экзокринные и эндокринные клетки. Эти явления накладывают объяснение в секреторной теории происхождения секреторных процессов (А. М. Уголев). Согласно этой теории, внешняя и внутренняя секреция желез произошла от собственной всем клеткам присущей функции — экскреции — выделения из них продуктов обмена веществ.

### 2.5.2. Многофункциональность секрети́и

В процессе экзо- и эндосекрети́и реализуется несколько функций. Так, в результате внешней секрети́и желез пищеварительного тракта в него выделяются растворы ферментов и электролитов, обеспечивающие переваривание пищи в созданных ими оптимальных физико-химических условиях. Секрети́я потовых желез выступает в важном механизме терморегуляции (см. главу 11). Секрети́я слюнных желез необходима для лагтрофного питания детей (раздел 13.5). Экзосекрети́я желез играет большую роль в поддержании относительного постоянства внутренней среды организма, обеспечивая выделение из организма эндогенных и экзогенных веществ (см. главу 12). Экзосекретируемые в полость пищеварительного тракта продукты (ионы  $\text{H}^+$ , ферменты и др.) принимают участие в регуляции пищеварительных функций (см. главу 9). Секрет слюны мукоцитами слизи выполняет защитную роль, отражая защитные оболочки от чрезмерных механических и химических раздражений. В составе секретов выделяются вещества, необходимые для иммунной защиты организма.

Продукты внутренней секрети́и выполняют роль гуморальных регуляторов обмена веществ и функций. Особенно велика роль специфических гормонов (см. главу 5). Ферменты, вырабатываемые и инкретируемые различными железами, участвуют в неом гидролизе питательных веществ, формировании защитных гематических барьеров, образовании физиологически активных веществ (например, регуляторных пептидов из белков), в физиологических процессах (например, свертывании крови и ринолизе). Примеры функции секретов будут дополнены в соответствующих главах.

Весьма необычные данные получены и в отношении генерации потенциалов действия ГМК в ответ на внутриклеточное приложение стимулирующего и поляризующего электрического тока.

1. При внутриклеточной поляризации мембрана ГМК не проявляет выпрямления и ее вольт-амперная характеристика линейна при любой силе гипер- и деполяризующего тока. Следовательно, мембрана ГМК существенно отличается от таковой других возбудимых клеток и не обладает потенциалзависимой задержанной калиевой проводимостью, участвующей в формировании фазы реполяризации ПД и следовых явлений.

2. Деполяризующий ток любой силы, приложенный к мышечной клетке с помощью внутриклеточного микроэлектрода, как правило, не вызывает ПД в данной мышечной клетке.

3. Во время генерации ПД сопряжение мембраны ГМК не изменяется.

4. Гипер- или деполяризация мембраны ГМК поляризующим током, проводимым с помощью внутриклеточного микроэлектрода, практически не влияет на амплитуду и частоту спонтанных ПД данной ГМК. Все эти данные находились в явном противоречии с основными положениями теории электрической возбудимости о пороговой активности и о потенциальности ионных проводимостей мембраны, ответственных за генерацию потенциала действия [304]. В то же время кажущаяся электрическая невозбудимость ГМК при внутриклеточной электрической стимуляции как бы подтверждала точку зрения о преобладании химической возбудимости в гладких мышцах.

В результате интенсивных исследований электрических свойств гладких мышц желудочно-кишечного тракта, в которых применялись внеклеточные стимулирующие и отводящие электроды (о решающем значении вне-, а не внутриклеточной стимуляции будет сказано ниже), впервые было показано, что изолированная гладкомышечная полоска в электрическом отношении не отличается от нервного и поперечнополосатого мышечного волокон. Она обладает кабельными свойствами, в основе которых лежит электрическая связь между гладкомышечными клетками (электрический синцитий). Мембрана ГМК обладает задержанным выпрямлением, деполяризующий ток активизирует, гиперполяризующий ток угнетает генерацию ПД и т. д. [116, 101, 104].

Таким образом, в структурном отношении гладкомышечная ткань представляет собой образование, состоящее из множества отдельных мышечных клеток, в функциональном — это электрический синцитий, в котором плазматические мембраны многих мышечных клеток в электрическом отношении представляют собой как бы единую непрерывную мембрану одной большой мышечной клетки. И так как гладкомышечная ткань обычно состоит из многих слоев мышечных клеток, электрическая связь между последними трехмерна. Именно с помощью такой электрической модели гладкой мышцы и можно объяснить упомянутые необычные факты, полученные в опытах, в которых электрическая стимуляция и поляризация мембраны осуществлялись с помощью микроэлектрода, введенного в мышечную клетку. В такой модели особенно заметно малая площадь мембраны, которая подвергается поляри-

зации в непосредственной близости к внутриклеточному микроэлектроду, пугиваемой большой площадью окружающей мембраны. Ведь рассматриваемая модель с увеличением расстояния от внутриклеточного микроэлектрода общая площадь мембраны увеличивается не линейно, как в одномерном кабеле, а кубически. Благодаря этому с увеличением расстояния от внутриклеточного поляризующего электрода плотность тока на единицу поверхности мембраны круто снижается и объясняется практически полное затухание электрического потенциала уже на расстоянии 100—200 мкм от поляризующего внутриклеточного микроэлектрода.

Таким образом, необычность указанных фактов, полученных в опытах с внутриклеточной электрической стимуляцией и поляризацией мембраны, обусловлена не низкой электрической возбудимостью гладких мышц и тем более отсутствием таковой, а особенностями электрической структуры гладкомышечной ткани, т. е. наличием электрической связи между гладкомышечной клеткой в области близкого контакта мембран соседних мышечных клеток.

Кажущееся отсутствие электрической возбудимости гладкомышечной клетки при ее внутриклеточной стимуляции связано исключительно с электрической структурой самой гладкомышечной ткани, что подтверждается исследованиями последних лет, проведенными на опытах на изолированных ГМК [18]. При исследовании действия внутриклеточного подводимого стимулирующего и поляризующего электрического тока в качественном отношении получены такие же данные, как в опытах на изолированных мышечных полосках с внеклеточным поляризующим электрическим током.

Начало исследований электрических свойств сосудистых гладких мышц приходится на 70-е годы. К этому времени основные результаты по данной проблеме на других гладких мышцах уже были получены. Это обстоятельство помогло избежать в исследованиях сосудистых мышц повторения ошибок, допущенных в связи с применением внутриклеточной поляризации к другим гладким мышцам. Первые исследования по действию поляризующего электрического тока на сосудистые гладкие мышцы были проведены на изолированных отрезках воротных вен крыс с помощью метода двойного сахарозного мостика [83]. Проведение подобных исследований на данном объекте затруднено большой спонтанной активностью ГМК. Во время этой активности ионный ток мембраны изменяется, что отражается на амплитуде электрогенных потенциалов. Поэтому подобные опыты желательнее проводить на препаратах со слабо выраженной спонтанной активностью или же при полном отсутствии таковой.

Электrogramмы одного из таких опытов представлены на рис. 1. В исходном состоянии мышечные клетки не обладали спонтанной активностью. Под влиянием слабого деполяризующего тока произошли каталептотоническая деполяризация, на фоне которой возникли большие волны деполяризации (рис. 1, А, а). При более сильном деполяризующем токе каталептотоническая деполяризация увеличилась, появлялись быстрые пиковые потенциалы. После выключения деполяризующего тока каталептотонический потенциал не только

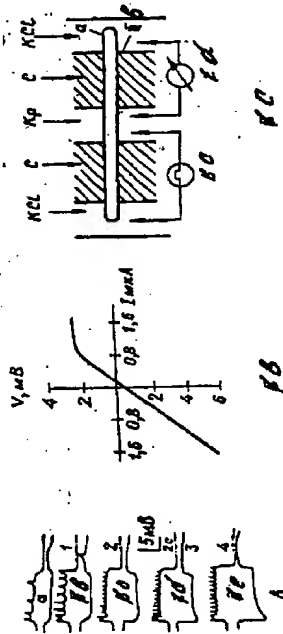


Рис. 1. Электрофизиологические потенциалы (А), вольт-амперная характеристика мембраны (Б) ГМК воротной вены крысы и схема двойного сахарозного мостика (В) [83]. На электрограммах А отложены крайние вверх — катетеризован, вниз — анэлектрон. Электрограммы а-д получены при силе тока соответственно 0,3, 0,4, 0,6, 0,8 и 1,0 мА. На графике Б по оси ординат — амплитуда электрофизиологических потенциалов (вверх) от нулевой линии — катетеризован, вниз — анэлектрон, по оси абсцисс — сила деполаризации (вправо от нулевой линии) и гиперполяризующего (влево от нулевой линии) токов. На В: а — мышечная полость; б — перегородка, предотвращающая смешивание растворов (стрелки); в — раствор Кресса (КС); г, д — соответственно раздражающая и отводящая цепи

чезал, но и переходил в заметную следую гиперполяризацию, во время которой пиковые разряды прекращались (рис. 1, А, б-д). Дальнейшее усиление деполаризующего тока вызвало увеличение частоты и уменьшение амплитуды пиковых разрядов, хотя сама каталитро-ническая деполаризация не возрастала (рис. 1, А, а-д). Действие на мышечную полость в тестирующей части сахарозного мостика гиперполяризующим током приводило к возникновению анэлектрона, который увеличивался с усилением тока, и при больших его силах на анэлектроне в начале его развития возникал «взлет», после которого потенциал устанавливался на постоянном уровне. При частых повторных включениях сильного гиперполяризующего тока «взлет» на анэлектроне исчезал, как и в других гладких мышцах [16, 104].

На рис. 1, Б представлена зависимость амплитуды электрофизиологического потенциала от силы поляризующего тока (вольт-амперная характеристика). Кривая линейна и только при относительно сильных деполаризующих токах она отклоняется, указывая, что в этих пределах токов каталитрофизиологический потенциал увеличивается в значительную меньшую степень, чем анэлектронический. Это свидетельствует, что мембрана ГМК воротной вены, как и мембрана ГМК других гладких мышц [16, 101, 104], обладает выпрямлением, проявляющимся в том, что при пороговых и больших силах тока ее сопротивление для деполаризующего (выходящего направления) оказывается меньше, чем для гиперполяризующего (входящего направления) тока. В основе выпрямления лежит увеличение калиевой проводимости мембраны в ответ на ее деполаризацию.

Дальнейшие исследования показали, что аналогичное выпрямление обнаруживается также у мембраны ГМК сонной артерии кролика [401] и голубя [6, 35], легочной артерии кролика [35, 188, 470], коронарных [85, 404], мозговых артерий [24] и беренной артерии кролика [33].

В качестве примера на рис. 2 приведены электрограммы электрофизиологических потенциалов и вольт-амперную характеристику мембраны ГМК легкой артерии кролика. Исследование проводилось на изолированной полоске сосуда с помощью комбинации метода сахарозного мостика и микроэлектродного метода. Через сахарозный мостик воздействовали поляризующим током на мышечные клетки с помощью внеклеточных электродов (см. рис. 1, Б), а изменения мембранного потенциала (потенциала покоя) отводились внутриклеточно с помощью микроэлектрода. Как видно из электрограмм, по мере усиления поляризующего тока электрофизиологические потенциалы увеличивались. Однако каталитрофизиологический потенциал возрастал все в меньшей степени, чем анэлектронический. В результате вольт-амперная характеристика оказалась линейной только в очень малом диапазоне деполаризующих токов (рис. 2, Б). Это связано с наличием упомянутого в

Рис. 2. Электрофизиологические потенциалы (А) и вольт-амперная характеристика мембраны (Б) ГМК легкой артерии кролика [35]. На электрограммах А, а — 0,3 мА; б — 0,4 мА; в — 0,6 мА; г — 0,8 мА; д — 1,0 мА; е — 1,2 мА; е — 1,5 мА; е — 1,8 мА; е — 2,0 мА; е — 2,5 мА; е — 3,0 мА; е — 3,5 мА; е — 4,0 мА; е — 4,5 мА; е — 5,0 мА; е — 5,5 мА; е — 6,0 мА; е — 6,5 мА; е — 7,0 мА; е — 7,5 мА; е — 8,0 мА; е — 8,5 мА; е — 9,0 мА; е — 9,5 мА; е — 10,0 мА; е — 10,5 мА; е — 11,0 мА; е — 11,5 мА; е — 12,0 мА; е — 12,5 мА; е — 13,0 мА; е — 13,5 мА; е — 14,0 мА; е — 14,5 мА; е — 15,0 мА; е — 15,5 мА; е — 16,0 мА; е — 16,5 мА; е — 17,0 мА; е — 17,5 мА; е — 18,0 мА; е — 18,5 мА; е — 19,0 мА; е — 19,5 мА; е — 20,0 мА; е — 20,5 мА; е — 21,0 мА; е — 21,5 мА; е — 22,0 мА; е — 22,5 мА; е — 23,0 мА; е — 23,5 мА; е — 24,0 мА; е — 24,5 мА; е — 25,0 мА; е — 25,5 мА; е — 26,0 мА; е — 26,5 мА; е — 27,0 мА; е — 27,5 мА; е — 28,0 мА; е — 28,5 мА; е — 29,0 мА; е — 29,5 мА; е — 30,0 мА; е — 30,5 мА; е — 31,0 мА; е — 31,5 мА; е — 32,0 мА; е — 32,5 мА; е — 33,0 мА; е — 33,5 мА; е — 34,0 мА; е — 34,5 мА; е — 35,0 мА; е — 35,5 мА; е — 36,0 мА; е — 36,5 мА; е — 37,0 мА; е — 37,5 мА; е — 38,0 мА; е — 38,5 мА; е — 39,0 мА; е — 39,5 мА; е — 40,0 мА; е — 40,5 мА; е — 41,0 мА; е — 41,5 мА; е — 42,0 мА; е — 42,5 мА; е — 43,0 мА; е — 43,5 мА; е — 44,0 мА; е — 44,5 мА; е — 45,0 мА; е — 45,5 мА; е — 46,0 мА; е — 46,5 мА; е — 47,0 мА; е — 47,5 мА; е — 48,0 мА; е — 48,5 мА; е — 49,0 мА; е — 49,5 мА; е — 50,0 мА; е — 50,5 мА; е — 51,0 мА; е — 51,5 мА; е — 52,0 мА; е — 52,5 мА; е — 53,0 мА; е — 53,5 мА; е — 54,0 мА; е — 54,5 мА; е — 55,0 мА; е — 55,5 мА; е — 56,0 мА; е — 56,5 мА; е — 57,0 мА; е — 57,5 мА; е — 58,0 мА; е — 58,5 мА; е — 59,0 мА; е — 59,5 мА; е — 60,0 мА; е — 60,5 мА; е — 61,0 мА; е — 61,5 мА; е — 62,0 мА; е — 62,5 мА; е — 63,0 мА; е — 63,5 мА; е — 64,0 мА; е — 64,5 мА; е — 65,0 мА; е — 65,5 мА; е — 66,0 мА; е — 66,5 мА; е — 67,0 мА; е — 67,5 мА; е — 68,0 мА; е — 68,5 мА; е — 69,0 мА; е — 69,5 мА; е — 70,0 мА; е — 70,5 мА; е — 71,0 мА; е — 71,5 мА; е — 72,0 мА; е — 72,5 мА; е — 73,0 мА; е — 73,5 мА; е — 74,0 мА; е — 74,5 мА; е — 75,0 мА; е — 75,5 мА; е — 76,0 мА; е — 76,5 мА; е — 77,0 мА; е — 77,5 мА; е — 78,0 мА; е — 78,5 мА; е — 79,0 мА; е — 79,5 мА; е — 80,0 мА; е — 80,5 мА; е — 81,0 мА; е — 81,5 мА; е — 82,0 мА; е — 82,5 мА; е — 83,0 мА; е — 83,5 мА; е — 84,0 мА; е — 84,5 мА; е — 85,0 мА; е — 85,5 мА; е — 86,0 мА; е — 86,5 мА; е — 87,0 мА; е — 87,5 мА; е — 88,0 мА; е — 88,5 мА; е — 89,0 мА; е — 89,5 мА; е — 90,0 мА; е — 90,5 мА; е — 91,0 мА; е — 91,5 мА; е — 92,0 мА; е — 92,5 мА; е — 93,0 мА; е — 93,5 мА; е — 94,0 мА; е — 94,5 мА; е — 95,0 мА; е — 95,5 мА; е — 96,0 мА; е — 96,5 мА; е — 97,0 мА; е — 97,5 мА; е — 98,0 мА; е — 98,5 мА; е — 99,0 мА; е — 99,5 мА; е — 100,0 мА; е — 100,5 мА; е — 101,0 мА; е — 101,5 мА; е — 102,0 мА; е — 102,5 мА; е — 103,0 мА; е — 103,5 мА; е — 104,0 мА; е — 104,5 мА; е — 105,0 мА; е — 105,5 мА; е — 106,0 мА; е — 106,5 мА; е — 107,0 мА; е — 107,5 мА; е — 108,0 мА; е — 108,5 мА; е — 109,0 мА; е — 109,5 мА; е — 110,0 мА; е — 110,5 мА; е — 111,0 мА; е — 111,5 мА; е — 112,0 мА; е — 112,5 мА; е — 113,0 мА; е — 113,5 мА; е — 114,0 мА; е — 114,5 мА; е — 115,0 мА; е — 115,5 мА; е — 116,0 мА; е — 116,5 мА; е — 117,0 мА; е — 117,5 мА; е — 118,0 мА; е — 118,5 мА; е — 119,0 мА; е — 119,5 мА; е — 120,0 мА; е — 120,5 мА; е — 121,0 мА; е — 121,5 мА; е — 122,0 мА; е — 122,5 мА; е — 123,0 мА; е — 123,5 мА; е — 124,0 мА; е — 124,5 мА; е — 125,0 мА; е — 125,5 мА; е — 126,0 мА; е — 126,5 мА; е — 127,0 мА; е — 127,5 мА; е — 128,0 мА; е — 128,5 мА; е — 129,0 мА; е — 129,5 мА; е — 130,0 мА; е — 130,5 мА; е — 131,0 мА; е — 131,5 мА; е — 132,0 мА; е — 132,5 мА; е — 133,0 мА; е — 133,5 мА; е — 134,0 мА; е — 134,5 мА; е — 135,0 мА; е — 135,5 мА; е — 136,0 мА; е — 136,5 мА; е — 137,0 мА; е — 137,5 мА; е — 138,0 мА; е — 138,5 мА; е — 139,0 мА; е — 139,5 мА; е — 140,0 мА; е — 140,5 мА; е — 141,0 мА; е — 141,5 мА; е — 142,0 мА; е — 142,5 мА; е — 143,0 мА; е — 143,5 мА; е — 144,0 мА; е — 144,5 мА; е — 145,0 мА; е — 145,5 мА; е — 146,0 мА; е — 146,5 мА; е — 147,0 мА; е — 147,5 мА; е — 148,0 мА; е — 148,5 мА; е — 149,0 мА; е — 149,5 мА; е — 150,0 мА; е — 150,5 мА; е — 151,0 мА; е — 151,5 мА; е — 152,0 мА; е — 152,5 мА; е — 153,0 мА; е — 153,5 мА; е — 154,0 мА; е — 154,5 мА; е — 155,0 мА; е — 155,5 мА; е — 156,0 мА; е — 156,5 мА; е — 157,0 мА; е — 157,5 мА; е — 158,0 мА; е — 158,5 мА; е — 159,0 мА; е — 159,5 мА; е — 160,0 мА; е — 160,5 мА; е — 161,0 мА; е — 161,5 мА; е — 162,0 мА; е — 162,5 мА; е — 163,0 мА; е — 163,5 мА; е — 164,0 мА; е — 164,5 мА; е — 165,0 мА; е — 165,5 мА; е — 166,0 мА; е — 166,5 мА; е — 167,0 мА; е — 167,5 мА; е — 168,0 мА; е — 168,5 мА; е — 169,0 мА; е — 169,5 мА; е — 170,0 мА; е — 170,5 мА; е — 171,0 мА; е — 171,5 мА; е — 172,0 мА; е — 172,5 мА; е — 173,0 мА; е — 173,5 мА; е — 174,0 мА; е — 174,5 мА; е — 175,0 мА; е — 175,5 мА; е — 176,0 мА; е — 176,5 мА; е — 177,0 мА; е — 177,5 мА; е — 178,0 мА; е — 178,5 мА; е — 179,0 мА; е — 179,5 мА; е — 180,0 мА; е — 180,5 мА; е — 181,0 мА; е — 181,5 мА; е — 182,0 мА; е — 182,5 мА; е — 183,0 мА; е — 183,5 мА; е — 184,0 мА; е — 184,5 мА; е — 185,0 мА; е — 185,5 мА; е — 186,0 мА; е — 186,5 мА; е — 187,0 мА; е — 187,5 мА; е — 188,0 мА; е — 188,5 мА; е — 189,0 мА; е — 189,5 мА; е — 190,0 мА; е — 190,5 мА; е — 191,0 мА; е — 191,5 мА; е — 192,0 мА; е — 192,5 мА; е — 193,0 мА; е — 193,5 мА; е — 194,0 мА; е — 194,5 мА; е — 195,0 мА; е — 195,5 мА; е — 196,0 мА; е — 196,5 мА; е — 197,0 мА; е — 197,5 мА; е — 198,0 мА; е — 198,5 мА; е — 199,0 мА; е — 199,5 мА; е — 200,0 мА; е — 200,5 мА; е — 201,0 мА; е — 201,5 мА; е — 202,0 мА; е — 202,5 мА; е — 203,0 мА; е — 203,5 мА; е — 204,0 мА; е — 204,5 мА; е — 205,0 мА; е — 205,5 мА; е — 206,0 мА; е — 206,5 мА; е — 207,0 мА; е — 207,5 мА; е — 208,0 мА; е — 208,5 мА; е — 209,0 мА; е — 209,5 мА; е — 210,0 мА; е — 210,5 мА; е — 211,0 мА; е — 211,5 мА; е — 212,0 мА; е — 212,5 мА; е — 213,0 мА; е — 213,5 мА; е — 214,0 мА; е — 214,5 мА; е — 215,0 мА; е — 215,5 мА; е — 216,0 мА; е — 216,5 мА; е — 217,0 мА; е — 217,5 мА; е — 218,0 мА; е — 218,5 мА; е — 219,0 мА; е — 219,5 мА; е — 220,0 мА; е — 220,5 мА; е — 221,0 мА; е — 221,5 мА; е — 222,0 мА; е — 222,5 мА; е — 223,0 мА; е — 223,5 мА; е — 224,0 мА; е — 224,5 мА; е — 225,0 мА; е — 225,5 мА; е — 226,0 мА; е — 226,5 мА; е — 227,0 мА; е — 227,5 мА; е — 228,0 мА; е — 228,5 мА; е — 229,0 мА; е — 229,5 мА; е — 230,0 мА; е — 230,5 мА; е — 231,0 мА; е — 231,5 мА; е — 232,0 мА; е — 232,5 мА; е — 233,0 мА; е — 233,5 мА; е — 234,0 мА; е — 234,5 мА; е — 235,0 мА; е — 235,5 мА; е — 236,0 мА; е — 236,5 мА; е — 237,0 мА; е — 237,5 мА; е — 238,0 мА; е — 238,5 мА; е — 239,0 мА; е — 239,5 мА; е — 240,0 мА; е — 240,5 мА; е — 241,0 мА; е — 241,5 мА; е — 242,0 мА; е — 242,5 мА; е — 243,0 мА; е — 243,5 мА; е — 244,0 мА; е — 244,5 мА; е — 245,0 мА; е — 245,5 мА; е — 246,0 мА; е — 246,5 мА; е — 247,0 мА; е — 247,5 мА; е — 248,0 мА; е — 248,5 мА; е — 249,0 мА; е — 249,5 мА; е — 250,0 мА; е — 250,5 мА; е — 251,0 мА; е — 251,5 мА; е — 252,0 мА; е — 252,5 мА; е — 253,0 мА; е — 253,5 мА; е — 254,0 мА; е — 254,5 мА; е — 255,0 мА; е — 255,5 мА; е — 256,0 мА; е — 256,5 мА; е — 257,0 мА; е — 257,5 мА; е — 258,0 мА; е — 258,5 мА; е — 259,0 мА; е — 259,5 мА; е — 260,0 мА; е — 260,5 мА; е — 261,0 мА; е — 261,5 мА; е — 262,0 мА; е — 262,5 мА; е — 263,0 мА; е — 263,5 мА; е — 264,0 мА; е — 264,5 мА; е — 265,0 мА; е — 265,5 мА; е — 266,0 мА; е — 266,5 мА; е — 267,0 мА; е — 267,5 мА; е — 268,0 мА; е — 268,5 мА; е — 269,0 мА; е — 269,5 мА; е — 270,0 мА; е — 270,5 мА; е — 271,0 мА; е — 271,5 мА; е — 272,0 мА; е — 272,5 мА; е — 273,0 мА; е — 273,5 мА; е — 274,0 мА; е — 274,5 мА; е — 275,0 мА; е — 275,5 мА; е — 276,0 мА; е — 276,5 мА; е — 277,0 мА; е — 277,5 мА; е — 278,0 мА; е — 278,5 мА; е — 279,0 мА; е — 279,5 мА; е — 280,0 мА; е — 280,5 мА; е — 281,0 мА; е — 281,5 мА; е — 282,0 мА; е — 282,5 мА; е — 283,0 мА; е — 283,5 мА; е — 284,0 мА; е — 284,5 мА; е — 285,0 мА; е — 285,5 мА; е — 286,0 мА; е — 286,5 мА; е — 287,0 мА; е — 287,5 мА; е — 288,0 мА; е — 288,5 мА; е — 289,0 мА; е — 289,5 мА; е — 290,0 мА; е — 290,5 мА; е — 291,0 мА; е — 291,5 мА; е — 292,0 мА; е — 292,5 мА; е — 293,0 мА; е — 293,5 мА; е — 294,0 мА; е — 294,5 мА; е — 295,0 мА; е — 295,5 мА; е — 296,0 мА; е — 296,5 мА; е — 297,0 мА; е — 297,5 мА; е — 298,0 мА; е — 298,5 мА; е — 299,0 мА; е — 299,5 мА; е — 300,0 мА; е — 300,5 мА; е — 301,0 мА; е — 301,5 мА; е — 302,0 мА; е — 302,5 мА; е — 303,0 мА; е — 303,5 мА; е — 304,0 мА; е — 304,5 мА; е — 305,0 мА; е — 305,5 мА; е — 306,0 мА; е — 306,5 мА; е — 307,0 мА; е — 307,5 мА; е — 308,0 мА; е — 308,5 мА; е — 309,0 мА; е — 309,5 мА; е — 310,0 мА; е — 310,5 мА; е — 311,0 мА; е — 311,5 мА; е — 312,0 мА; е — 312,5 мА; е — 313,0 мА; е — 313,5 мА; е — 314,0 мА; е — 314,5 мА; е — 315,0 мА; е — 315,5 мА; е — 316,0 мА; е — 316,5 мА; е — 317,0 мА; е — 317,5 мА; е — 318,0 мА; е — 318,5 мА; е — 319,0 мА; е — 319,5 мА; е — 320,0 мА; е — 320,5 мА; е — 321,0 мА; е — 321,5 мА; е — 322,0 мА; е — 322,5 мА; е — 323,0 мА; е — 323,5 мА; е — 324,0 мА; е — 324,5 мА; е — 325,0 мА; е — 325,5 мА; е — 326,0 мА; е — 326,5 мА; е — 327,0 мА; е — 327,5 мА; е — 328,0 мА; е — 328,5 мА; е — 329,0 мА; е — 329,5 мА; е — 330,0 мА; е — 330,5 мА; е — 331,0 мА; е — 331,5 мА; е — 332,0 мА; е — 332,5 мА; е — 333,0 мА; е — 333,5 мА; е — 334,0 мА; е — 334,5 мА; е — 335,0 мА; е — 335,5 мА; е — 336,0 мА; е — 336,5 мА; е — 337,0 мА; е — 337,5 мА; е — 338,0 мА; е — 338,5 мА; е — 339,0 мА; е — 339,5 мА; е — 340,0 мА; е — 340,5 мА; е — 341,0 мА; е — 341,5 мА; е — 342,0 мА; е — 342,5 мА; е — 343,0 мА; е — 343,5 мА; е — 344,0 мА; е — 344,5 мА; е — 345,0 мА; е — 345,5 мА; е — 346,0 мА; е — 346,5 мА; е — 347,0 мА; е — 347,5 мА; е — 348,0 мА; е — 348,5 мА; е — 349,0 мА; е — 349,5 мА; е — 350,0 мА; е — 350,5 мА; е — 351,0 мА; е — 351,5 мА; е — 352,0 мА; е — 352,5 мА; е — 353,0 мА; е — 353,5 мА; е — 354,0 мА; е — 354,5 мА; е — 355,0 мА; е — 355,5 мА; е — 356,0 мА; е — 356,5 мА; е — 357,0 мА; е — 357,5 мА; е — 358,0 мА; е — 358,5 мА; е — 359,0 мА; е — 359,5 мА; е — 360,0 мА; е — 360,5 мА; е — 361,0 мА; е — 361,5 мА; е — 362,0 мА; е — 362,5 мА; е — 363,0 мА; е — 363,5 мА; е — 364,0 мА; е — 364,5 мА; е — 365,0 мА; е — 365,5 мА; е — 366,0 мА; е — 366,5 мА; е — 367,0 мА; е — 367,5 мА; е — 368,0 мА; е — 368,5 мА; е — 369,0 мА; е — 369,5 мА; е — 370,0 мА; е — 370,5 мА; е — 371,0 мА; е — 371,5 мА; е — 372,0 мА; е — 372,5 мА; е — 373,0 мА; е — 373,5 мА; е — 374,0 мА; е — 374,5 мА; е — 375,0 мА; е — 375,5 мА; е — 376,0 мА; е — 376,5 мА; е — 377,0 мА; е — 377,5 мА; е — 378,0 мА; е — 378,5 мА; е — 379,0 мА; е — 379,5 мА; е — 380,0 мА; е — 380,5 мА; е — 381,0 мА; е — 381,5 мА; е — 382,0 мА; е — 382,5 мА; е — 383,0 мА; е — 383,5 мА; е — 384,0 мА; е — 384,5 мА; е — 385,0 мА; е — 385,5 мА; е — 386,0 мА; е — 386,5 мА; е — 387,0 мА; е — 387,5 мА; е — 388,0 мА; е — 388,5 мА; е — 389,0 мА; е — 389,5 мА; е — 390,0 мА; е — 390,5 мА; е — 391,0 мА; е — 391,5 мА; е — 392,0 мА; е — 392,5 мА; е — 393,0 мА; е — 393,5 мА; е — 394,0 мА; е — 394,5 мА; е — 395,0 мА; е — 395,5 мА; е — 396,0 мА; е — 396,5 мА; е — 397,0 мА; е — 397,5 мА; е — 398,0 мА; е — 398,5 мА; е — 399,0 мА; е — 399,5 мА; е — 400,0 мА; е — 400,5 мА; е — 401,0 мА; е — 401,5 мА; е — 402,0 мА; е — 402,5 мА; е — 403,0 мА; е — 403,5 мА; е — 404,0 мА; е — 404,5 мА; е — 405,0 мА; е — 405,5 мА; е — 406,0 мА; е — 406,5 мА; е — 407,0 мА; е — 407,5 мА; е — 408,0 мА; е — 408,5 мА; е — 409,0 мА; е — 409,5 мА; е — 410,0 мА; е — 410,5 мА; е — 411,0 мА; е — 411,5 мА; е — 412,0 мА; е — 412,5 мА; е — 413,0 мА; е — 413,5 мА; е — 414,0 мА; е — 414,5 мА; е — 415,0 мА; е — 415,5 мА; е — 416,0 мА; е — 416,5 мА; е — 417,0 мА; е — 417,5 мА; е — 418,0 мА; е — 418,5 мА; е — 419,0 мА; е — 419,5 мА; е — 420,0 мА; е — 420,5 мА; е — 421,0 мА; е — 421,5 мА; е — 422,0 мА; е — 422,5 мА; е — 423,0 мА; е — 423,5 мА; е — 424,0 мА; е — 424,5 мА; е — 425,0 мА; е — 425,5 мА; е — 426,0 мА; е — 426,5 мА; е — 427,0 мА; е — 427,5 мА; е — 428,0 мА; е — 428,5 мА; е — 429,0 мА; е — 429,5 мА; е — 430,0 мА; е — 430,5 мА; е — 431,0 мА; е — 431,5 мА; е — 432,0 мА; е — 432,5 мА; е — 433,0 мА; е — 433,5 мА; е — 434,0 мА; е — 434,5 мА; е — 435,0 мА; е — 435,5 мА; е — 436,0 мА; е — 436,5 мА; е — 437,0 мА; е — 437,5 мА; е — 438,0 мА; е — 438,5 мА; е — 439,0 мА; е — 439,5 мА; е — 440,0 мА; е — 440,5 мА; е — 441,0 мА; е — 441,5 мА; е — 442,0 мА; е — 442,5 мА; е — 443,0 мА; е — 443,5 мА; е — 444,0 мА; е — 444,5 мА; е — 445,0 мА; е — 445,5 мА; е — 446,0 мА; е — 446,5 мА; е — 447,0 мА; е — 447,5 мА; е — 448,0 мА; е — 448,5 мА; е — 449,0 мА; е — 449,5 мА; е — 450,0 мА; е — 450,5 мА; е — 451,0 мА; е — 451,5 мА; е — 452,0 мА; е — 452,5 мА; е — 453,0 мА; е — 453,5 мА; е — 454,0 мА; е — 454,5 мА; е — 455,0 мА; е — 455,5 мА; е — 456,0 мА; е — 456,5 мА; е — 457,0 мА; е — 457,5 мА; е — 458,0 мА; е — 458,5 мА; е — 459,0 мА; е — 459,5 мА; е — 460,0 мА; е — 460,5 мА; е — 461,0 мА; е — 461,5 мА; е — 462,0 мА; е — 462,5 мА; е — 463,0 мА; е — 463,5 мА; е — 464,0 мА; е — 464,5 мА; е — 465,0 мА; е — 465,5 мА; е — 466,0 мА; е — 466,5 мА; е — 467,0 мА; е — 467,5 мА; е — 468,0 мА; е — 468,5 мА; е — 469,0 мА; е — 469,5 мА; е — 470,0 мА; е — 470,5 мА; е — 471,0 мА; е — 471,5 мА; е — 472,0 мА; е — 472,5 мА; е — 473,0 мА; е — 473,5 мА; е — 474,0 мА; е — 474,5 мА; е — 475,0 мА; е — 475,5 мА; е — 476,0 мА; е — 476,5 мА; е — 477,0 мА; е — 477,5 мА; е — 478,0 мА; е — 478,5 мА; е — 479,0 мА; е — 479,5 мА; е — 480,0 мА; е — 480,5 мА; е — 481,0 мА; е — 481,5 мА; е — 482,0 мА; е — 482,5 мА; е — 483,0 мА; е — 483,5 мА; е — 484,0 мА; е — 484,5 мА; е — 485,0 мА; е — 485,5 мА; е — 486,0 мА; е — 486,5 мА; е — 487,0 мА; е — 487,5 мА; е — 488,0 мА; е — 488,5 мА; е — 489,0 мА; е — 489,5 мА; е — 490,0 мА; е — 490,5 мА; е — 491,0 мА; е — 491,5 мА; е — 492,0 мА; е — 492,5 мА; е — 493,0 мА; е — 493,5 мА; е — 494,0 мА; е — 494,5 мА; е — 495,0 мА; е — 495,5 мА; е — 496,0 мА; е — 496,5 мА; е — 497,0 мА; е — 497,5 мА; е — 498,0 мА; е — 498,5 мА; е — 499,0 мА; е — 499,5 мА; е — 500,0 мА; е — 500,5 мА; е — 501,0 мА; е — 501,5 мА; е — 502,0 мА; е —

потенциала от расстояния, имеет форму экспоненты (рис. 3, Б). Г- странственные распределение электротонических потенциалов в мыш- ной полоске и временные параметры этих потенциалов описывав кабельным уравнением, предложенным Ходжкиным и Рашином деревного волокна. Из этого уравнения следует, что при  $t = \infty$ , т- когда электротонический потенциал достигнет максимума и устано- ся на постоянном уровне, его амплитуда на расстоянии  $x$  будет ра- ться

$$V_x = V_{x=0} e^{-x/\lambda},$$

где  $V_x$  — амплитуда электротонического потенциала в мышечной по- лоске на расстоянии  $x$  (по длине мышечной полоски) от ближнего поляр- ющего электрода;  $V_{x=0}$  — амплитуда электротонического потенци- в мышечной полоске на нулевом расстоянии от ближнего полярную- го электрода;  $e$  — основание натурального логарифма;  $\lambda$  — простр- ственная постоянная. В упрощенном виде формула будет иметь вид

$$V_x = V_0 e^{-x/\lambda}.$$

Из этой формулы мы можем узнать, что собой представляет  $\lambda$ . Пр- положим, что  $\lambda = x$ . Тогда

$$V_x = \frac{V_0}{e}.$$

Следовательно,  $\lambda$  это то расстояние от ближнего поляризующего эле- рода (по длине мышечной полоски), на котором электротоничес- потенциал уменьшается в  $e$  раз. Это расстояние получило название п- странственной постоянной ( $\lambda$ ). Ее измеряют в миллиметрах и в нап- случае она в мышечной полоске легочной артерии кролика равная 1,2 мм.  $\lambda$  исследованных до настоящего времени гладких мышц ряда судов (за исключением подкожной артерии и воротной вены) колебл- ся в пределах 1,0—2,4 мм. Это расстояние не менее чем в 10 раз боль- длины одной гладкомышечной клетки, если принять, что длина 100 мкм. Отсюда следует важный вывод, что, несмотря на структурн- дискретность отдельных ГМК, между ними имеется хорошая элект- ческая связь, благодаря которой и происходит распространение (п- странственное распределение) электротонических потенциалов на р- ной клетки. Наличие электрической связи между ГМК лежит также основе передачи возбуждения с одной ГМК на другую с помощью ко- цевых токов потенциалов действия [116, 101].

Таким образом, если в структурном отношении сосудистая гла- мышца представляет собой образование, состоящее из морфологиче- отдельных ГМК, каждая из которых покрыта собственной непре- рной поверхностной мембраной, то в функциональном отношении электротонический синтиий, в основе которого лежит малое переход- сопротивление в месте контакта плазматических мембран соседн- ГМК. Полагают, что структурной основой этих контактов являются уже упоминавшиеся некусы [258]. Следовательно, положение Е. Б- лера [115], что сосудистые гладкие мышцы относятся к катего-

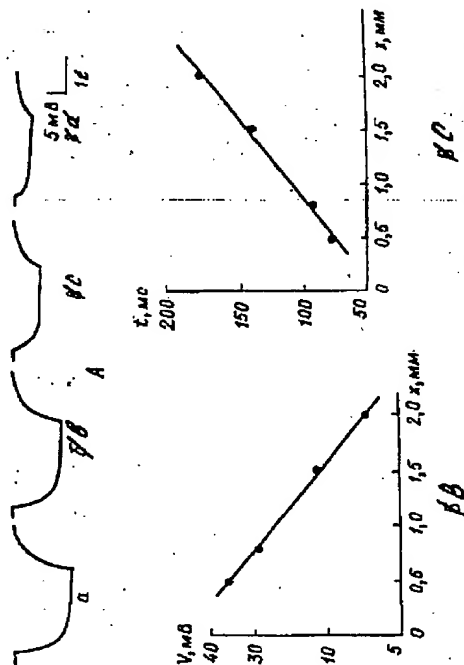


Рис. 3. Распространение электротонических потенциалов в мышечной полоске ле- гочной артерии [36]:

А — величина и форма электротонических потенциалов ГМК мышечной полоски на раз- личном расстоянии от ближнего поляризующего электрода; а — электротонический потенциал на расстоянии соответствующего 1—10 мм; Б — зависимость амплитуды электр- тонического потенциала (ось ординат в мВ) от расстояния до поляризующего электр- рода (х); В — зависимость времени нарастания электротонического потенциала до посто- яной амплитуды (t) от расстояния до поляризующих электродов (х)

по длине расположения мышечных клеток шириной до 2 мм и длиной до 15—20 мм. Полоска укрепляется в одинарный сахарозный мостик. При- оной и той же силе поляризующего тока с помощью внеклеточных электродов, контактирующих с мышечной полоской по обе стороны сахарозного мостика, на полоску подается поляризующий ток прямо- угольных импульсов. При этом на различном расстоянии от одного края сахарозного мостика, где протекает раствор Кребса, с помощью микро- электрода внутриклеточно отводится мембранный потенциал мышеч- ных клеток. Часто вместо сахарозного мостика (между раздражающими электродами) раздражающий электрод, который находится ближе к от- воляющему микроэлектроду, делается в виде пластинки с отверстием, через которое протягивается мышечная полоска. В этом случае второй раздражающий электрод находится в ванночке с раствором Кребса на- большом расстоянии от первого раздражающего электрода. К насто- ящему времени исследования распространения электротонических по- тенциалов в мышечной полоске проведены на воротной вене [359], об- шей сонной артерии [35, 405], аорте [402], легочной [6, 36], подкожной [306], коронарной артериях [404] и на артериолах [296].

На рис. 3 показано изменение величин и формы электротониче- ских потенциалов ГМК мышечной полоски легочной артерии кролика на различном расстоянии от поляризующих электродов. С увеличе- нием этого расстояния амплитуда электротонических потенциалов умень- шается, а время нарастания и спада их, наоборот, заметно увеличивается. Кривая, отражающая зависимость амплитуды электротонического



Translation of extracts from Shuba M.F. et al, Physiology of vessel smooth muscles, pp.11-15

The first studies of the effects of polarizing electric current on vascular smooth muscle cells were carried out with isolated segments of rat portal vein using the double saccharose bridge technique [83].

.....

The electrograms of one such experiment are presented in Fig. 1A. In the initial condition smooth muscle cells did not exhibit spontaneous activity. Under the influence of a weak depolarizing current, catelectrotonic depolarization took place, against the background of which small depolarization waves occurred (Fig. 1A, *a*). With a stronger depolarizing current, the catelectrotonic depolarization increased and fast spike-like potentials appeared. After the depolarizing current was switched off, the catelectrotonic potential not only disappeared but changed into a marked trace hyperpolarization, during which the depolarization spikes ceased to occur (Fig. 1A, *b* to *e*). Further increase in the depolarizing current resulted in increased frequency and decreased amplitude of the spikes, although the catelectrotonic depolarization itself did not increase (Fig. 1A, *c* to *e*). Application of a hyperpolarizing current to the muscle stripe at the test segment of the saccharose bridge resulted in the development of anelectrotonus, which increased with increase in the current and, at its higher strength, exhibited a steep ascent, after which the potential stabilized. After frequent repeated applications of a strong hyperpolarizing current, the steep ascent of the anelectrotonus disappeared, as in other smooth muscles [16, 104].

Fig. 1. Electrotonic potentials (A) and the voltage-current characteristic of a rat portal vein smooth muscle cell membrane (B) and saccharose bridge circuit (C) [83].

Decline of the curves upwards on electrograms A corresponds to catelectrotonus; decline downwards corresponds to anelectrotonus. Electrograms *a* to *e* are obtained at current strengths of 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, and 1.0  $\mu\text{A}$ , respectively. In Fig. 1B, the Y-axis denotes the amplitude of electrotonic potential (catelectrotonus above zero and anelectrotonus below zero) and the X-axis denotes the strength of the depolarizing current (to the right of zero) and hyperpolarizing current (to the left of zero). In Fig. 1C., *a* is a muscle stripe, *b* -barriers preventing isotonic KCl and saccharose (C) solutions and isotonic Krebs (Kp) solution (indicated by arrows) from mixing and *c* and *d* are input and output circuits, respectively.

Fig. 1B shows the relationship between electrotonic potential amplitude and depolarizing current strength (a voltage-current characteristic). This relationship is linear, deviating from linearity only at relatively high values of depolarizing current, which indicates that, within this range of current, the catelectrotonic potential increases significantly less than the anelectrotonic potential. This suggests that the membrane of the portal vein smooth muscle cell (SMC), like other SMC membranes [16, 101, 104], features a rectifying property manifested in that, at threshold and greater currents, its resistance to the depolarizing (outward) current is smaller than to the hyperpolarizing (inward) current. This rectification is caused by increase in the potassium conductivity of the cell membrane as a result of its depolarization.

Further studies have shown that a similar rectification is exhibited by SMC of a rabbit [401] and pigeon [6, 35] carotid artery, a rabbit pulmonary artery [35, 188, 470], and a rabbit coronary [85, 404], cerebral [24], and femoral [33] artery. The electrotonic potentials and voltage-current characteristic of a rabbit pulmonary artery SMC membrane is presented as an example in Fig. 2. The study was carried out with an isolated vascular stripe by using a combination of a saccharose bridge and microelectrode techniques. The polarizing current was applied to SMC with extracellular electrodes via a saccharose bridge (Fig. 1C), and changes in the membrane potential (the resting potential) were registered with an intracellular microelectrode. As seen on the electrogram, the electrotonic potentials increased with increase in the polarizing current. However, starting from the electric current strength of  $0.25 \mu\text{A}$ , the catelectrotonic potential increased progressively lesser compared to the anelectrotonic potential. As a result, the voltage-current characteristic was linear only within a narrow range of the depolarizing current (Fig. 2B), which was due to said rectification exhibited by SMC membrane.

Another important and interesting property of SMC of a pulmonary artery consists in that such cells are not capable of generating an action potential even at a quite large catelectrotonic depolarization. Instead, only a small local depolarization takes place at catelectotone (see Fig.2, A, c,d).

Fig. 2. Electrotonic potentials (A) and membrane voltage-current characteristic (B) in rabbit pulmonary artery SMC [35].

In electrograms A, curves *a* to *d* correspond to electric current strengths of 0.5, 0.75, 1.0, and  $1.25 \mu\text{A}$ , respectively. In Fig. 2B, designations are the same as in Fig. 1B.



A functionally important property of the electrotonic potentials of vascular smooth muscles is their ability to spread over fairly large distances from the site of polarizing current application. Experiments showing this phenomenon are carried out as follows. A muscle stripe of up to 2 mm width and 15 to 20 mm length is excised along the direction of muscle cells. The stripe is mounted onto a single saccharose bridge and exposed to rectangular impulses of polarizing current of a uniform strength, which are applied via extracellular electrodes contacting the stripe at both sides of the saccharose bridge. The membrane potential of SMC is registered with intracellular electrodes at various distances from the side of the saccharose bridge where Krebs solution flows. The saccharose bridge (between the excitatory electrodes) is often replaced with an excitatory electrode which is located closer to the registering electrode and made in the form of a plate with an orifice through which the muscle stripe is pulled. In the latter case, the second excitatory electrode is immersed into the bath with Krebs solution at a sufficient distance from the first excitatory electrode. By now, the spreading of electrotonic potential in muscle stripes has been studied in portal vein [359], common carotid artery [35, 405], aorta [402], pulmonary [6, 35], subcutaneous [306] and coronary [404] arteries, and arterioles [296].

Fig. 3. The spreading of electrotonic potentials in a muscle stripe of pulmonary artery [35]:  
 A - the magnitude and shape of the electrotonic potentials of SMC of a muscle stripe at varying distances from the nearest polarizing electrode; a-d - electrotonic potentials at the distance of 1 to 10 mm, respectively; B - the curve for electrotonic potential amplitude (Y-axis in lg-scale) vs. distance from the polarizing electrodes (x); C - the curve for time of development of electrotonic potential till its half amplitude (t) vs. distance from the polarizing electrodes (x).

Fig. 3 shows changes in the magnitude and shape of the electrotonic potentials of SMC of a muscle stripe of a rabbit pulmonary artery at varying distances from the polarizing electrodes. When these distances increase, the amplitude of the electrotonic potential decrease, while their development and decay times, on the contrary, markedly increase. The curve for electrotonic potential amplitude vs. distance has the shape of an exponent (Fig. 3B). The spatial distribution of the electrotonic potential over a muscle stripe and the temporal parameters of this potential are described by the cable equation suggested by Hodgkin and Rushton for nerve fibers. It follows from this equation that at

$t = \infty$ , i.e., when the electrotonic potential is maximal and has reached its plateau, its amplitude at distance  $x$  will be

$$V_x = V_{x=0} \cdot e^{-x/\lambda}$$

where  $V_x$  is the amplitude of electrochemical potential in a muscle stripe at distance  $x$  (along the stripe) from the nearest polarizing electrode;  $V_{x=0}$  is the amplitude of electrochemical potential in the muscle stripe at the zero distance from the nearest polarizing electrode;  $e$  is the base of natural logarithm, and  $\lambda$  is the spatial constant. In a simplified form this formula will look as follows:

$$V_x = V_0 e^{-x/\lambda}$$

From this formula one can find  $\lambda$ . Suppose that  $\lambda = x$ . Then

$$V_x = \frac{V_0}{e}$$

Thus,  $\lambda$  is the distance from the nearest polarizing electrode (along a muscle stripe), at which electrotonic potential decreases  $e$  times. This distance is called the spatial constant ( $\lambda$ ). It is measured in millimeters and, in the present case, is equal to 1.2 mm for a muscle stripe of a rabbit pulmonary artery. The values of  $\lambda$  in smooth muscles studied so far (except for subcutaneous arteries and portal vein) range from 1.0 to 2.4 mm. This distance is no less than 10 times greater than the single smooth muscle cell length, assumed to be 100  $\mu\text{m}$ . This suggests the important conclusion that, despite the structural discontinuity of separate smooth muscle cells, there is a good electrical communication between them due to which the spread (distribution) of electrotonic potential is possible over distances that are by one order of magnitude greater than the length of a single muscular cell. The existence of electrical communication between smooth muscle cells also makes the basis for transmittance of excitation from one SMC to another by circular currents of action potentials [16, 101]. Thus, whereas in the structural sense the vascular smooth muscle is a formation comprised of morphologically separated single smooth muscle cells, each of which is covered by its own spatially continuous membrane, in the functional sense it is an electrical syncytium based on a low intermediate resistance in contacts between the plasma membranes of adjacent cells.

Корреляция между силой сокращения и частотой потенциалов действия. При повышении частоты импульсации мотонейрона от 5 до 50 Гц одиночные сокращения или зубчатый тетанус двигательных единиц переходят в гладкий тетанус; в результате сила сокращения по крайней мере удваивается. Введя в двигательную единицу игольчатые электроды [3], можно внеклеточно зарегистрировать частоту мышечных потенциалов действия (рис. 4.9). Такие электромиографические исследования показали, что величина произвольного мышечного усилия коррелирует с частотой потенциалов действия двигательных единиц, а следовательно, увеличивается при повышении частоты стимуляции [3].

**Вовлечение двигательных единиц.** Сила и скорость сокращения мышцы (см. с. 82) увеличиваются также по мере активации (вовлечения) все большего количества двигательных единиц. При этом чем меньше размеры (а следовательно, и сила) каждой из них, тем тоньше регулировка общего усилия. При слабом произвольном мышечном напряжении потенциалы действия регистрируются электромиографически с помощью внеклеточных игольчатых электродов только в нескольких двигательных единицах, при сильном (после вовлечения) — в очень многих. Соответственно общая электрическая активность мышцы, определяемая с помощью накладываемых на кожу *поверхностных электродов*, также возрастает по мере увеличения силы сокращения участков мышцы под электродами.

**Рефлекторный тонус.** Даже в состоянии видимого покоя некоторые мышцы проявляют слабую электромиографически регистрируемую активность. Благодаря периодической низкочастотной рефлекторной активации небольшого числа двигательных единиц некоторые (но не все) позные мышцы часто находятся в состоянии устойчивого непроизвольного напряжения, обусловленного асинхронной работой их функциональных единиц. Такой *нейрогенный «тонус»* модулируется системой  $\gamma$ -волокон мышечных веретен (с. 96); во время умственного напряжения или эмоционального возбуждения он часто непроизвольно усиливается, а в состоянии глубокого расслабления полностью исчезает.

**Клиническая электромиография.** При некоторых нарушениях, затрагивающих иннервацию мышц (с. 103, 116), их пассивное движение или растяжение вызывает рефлекторное повышение тонуса и в результате сопротивление растяжению. Соответственно электромиографическая активность мышцы возрастает во время ее пассивного движения (*спастичность*, или *ригидность*). При заболеваниях типа *миотонии* мембраны мышечных волокон так легко возбудимы, что даже введение игольчатого элект-

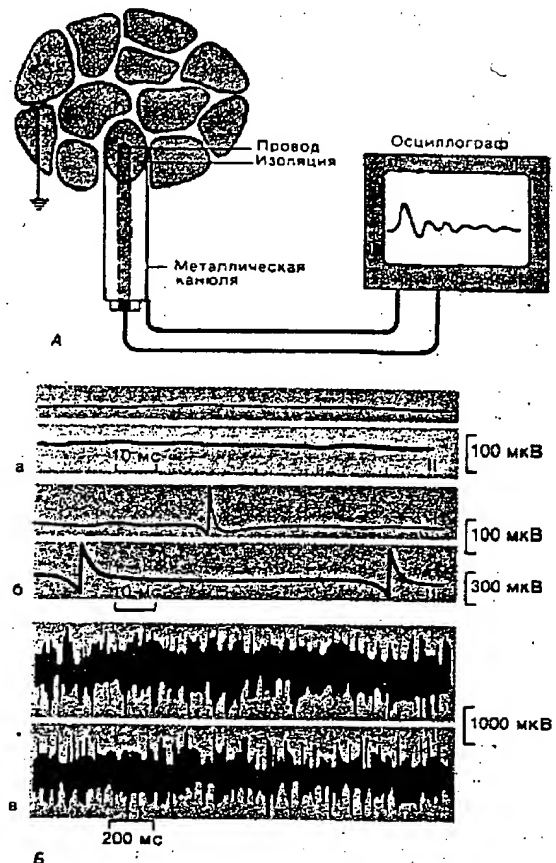


Рис. 4.9. Электромиография. А. Методика внеклеточной регистрации с помощью концентрического игольчатого электрода, введенного в мышцу между волокнами двигательной единицы. Б. Одновременная запись внеклеточных потенциалов действия двух разных двигательных единиц мышцы (I и II) с помощью двух электродов: а — мышца расслаблена; б — слабое произвольное сокращение (замечна асинхронная активность двух двигательных единиц); в — максимальное произвольное сокращение (по [3] с изменениями)

рода для электромиографии вызывает разряд мышечных импульсов. Когда после периода покоя человек произвольно напрягает мышцу, в таких гипервозбудимых мембранах возникают продолжительные следовые разряды (залпы потенциалов действия), в результате чего она сокращается дольше, чем нужно, и становится ригидной. В отличие от дегенеративных мышечных заболеваний (*дистрофия* при миотонии сократительный аппарат не страдает. Спонтанные потенциалы действия (*потенциал фибрилляции*) регистрируются также на первой стадии после денервации мышцы, прежде чем ее бездействие приведет к денервационной атрофии. В

**Translation of an extract from Shmit R. et al., Physiology of Man, p.78**

**Motor unit involvement.** The force and velocity of muscular contraction also increase with activation (involvement) of increasing number of motor units. The smaller are their sizes (and thus their strength), the finer is the control of the overall strain. In case of weak spontaneous muscular contraction, action potentials are registered by electromyography with extracellular needle-type electrodes only in a few motor units; in case of a strong contraction (after involvement), these potentials are registered in a very great number of them. Correspondingly, the total electrical activity of a muscle determined with a surface electrode applied to the skin will also increase with increase in the force of contraction of the muscle segments under the electrode.

рость, с которой происходит сокращение мышечного волокна, пропорциональна числу его саркомеров. Таким образом при одиночном сокращении скорость укорочения длинного мышечного волокна выше, чем у более короткого. Величина усилия, развиваемого мышечным волокном, пропорциональна числу миофибрилл в волокне. При мышечном тренировке число миофибрилл увеличивается, что является морфологическим субстратом увеличения силы сокращения мышц. Одновременно увеличивается и число митохондрий, повышающих выносливость мышечного волокна при физической нагрузке.

В изолированной мышце величина и скорость одиночного сокращения определяются рядом дополнительных факторов. Величина одиночного сокращения в первую очередь будет определяться числом двигательных единиц, участвующих в сокращении. Поскольку мышцы состоят из мышечных волокон с различным уровнем возбудимости, имеется определенная зависимость между величиной стимула и ответной реакцией. Увеличение силы сокращения возможно до определенного предела, после которого амплитуда сокращения остается неизменной при увеличении амплитуды стимула. При этом все мышечные волокна, входящие в состав мышцы, принимают участие в сокращении.

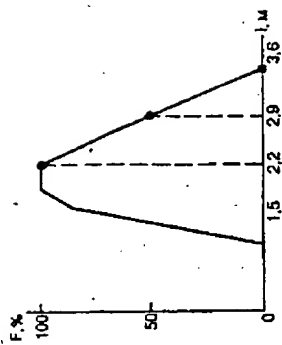
Важность участия всех мышечных волокон в сокращении показана при изучении зависимости скорости укорочения от величины нагрузки. График зависимости скорости сокращения от величины нагрузки приближается к гиперболе (рис. 2.24). Поскольку сила сокращения эквивалентна нагрузке, становится понятным, что максимальная сила, которая может быть развита мышцей, приходится на очень малые скорости. Штангист может «взять рекордный вес» только при медленных движениях. Напротив, быстрые движения возможны при слабонагруженных мышцах.

Изменение силы сокращения наблюдают при ритмической стимуляции скелетных мышц.

На рис. 2.25 показаны варианты стимуляции мышц двумя стимулами. Если второй стимул действует в период рефрактерности мышечного волокна, то он не вызовет повторного мышечного сокращения (рис. 2.25, А). Если же второй стимул действует на мышцу после окончания периода расслабления, то вновь возникает одиночное мышечное сокращение (рис. 2.25, Б).

При нанесении второго стимула в период укорочения или развития мышечного напряжения происходит суммация двух следующих друг за другом сокращений и результирующий ответ по амплитуде становится значительно выше, чем при одиночном стимуле; если мышечное волокно или мышцу стимулировать с такой частотой, что повторные стимулы будут приходиться на период укорочения, или развития напряжения, то происходит полная суммация единичных сокращений и развивается *гладкий тетанус* (рис. 2.25, В). Тетанус — сильное и длительное сокращение мышцы. Полагают, что в основе этого явления лежит повышение концентрации кальция внутри клетки, что позволяет осуществляться реакции взаимодействия

Рис. 2.26. Зависимость силы мышечного сокращения F от длины саркомера (l).



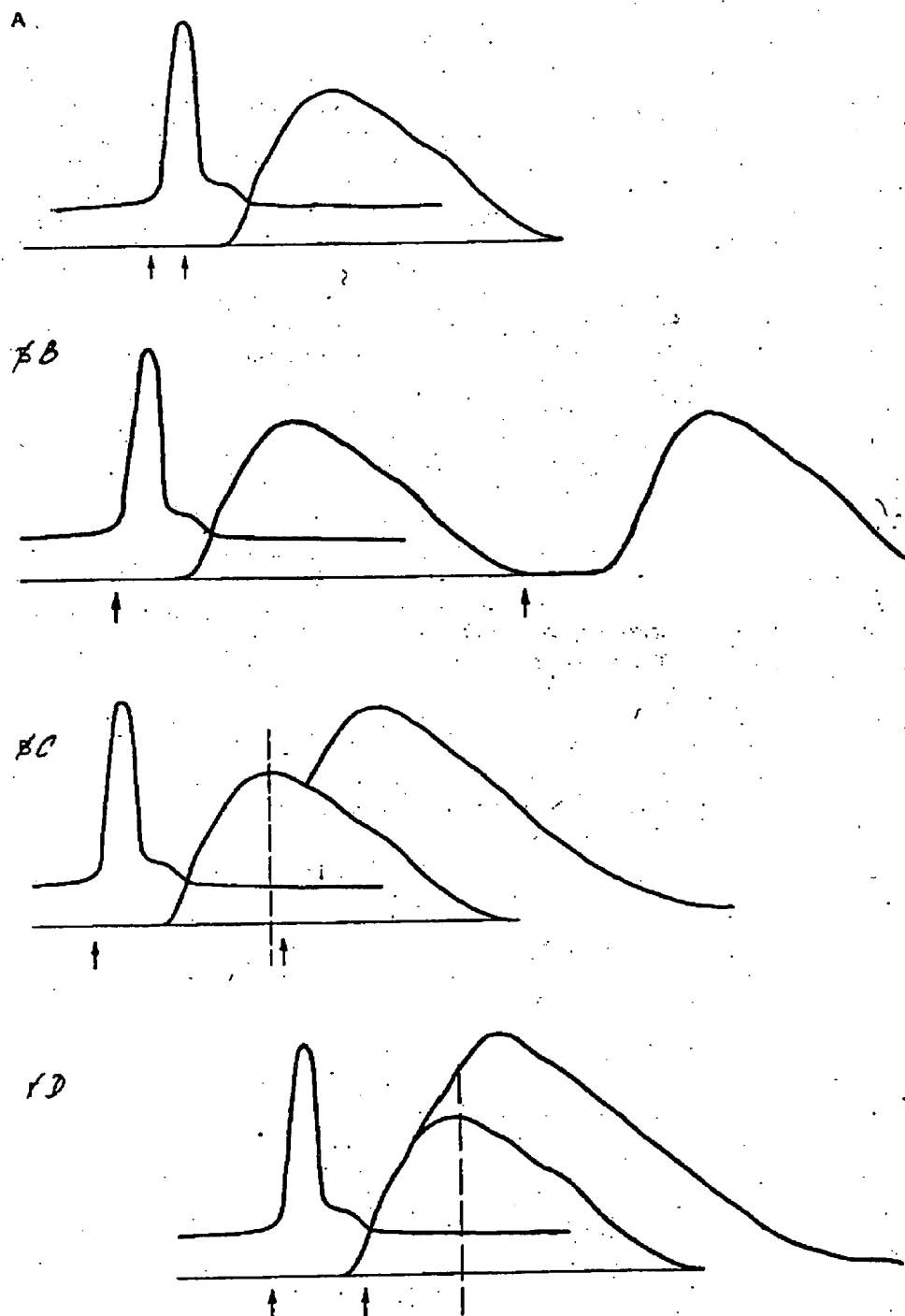
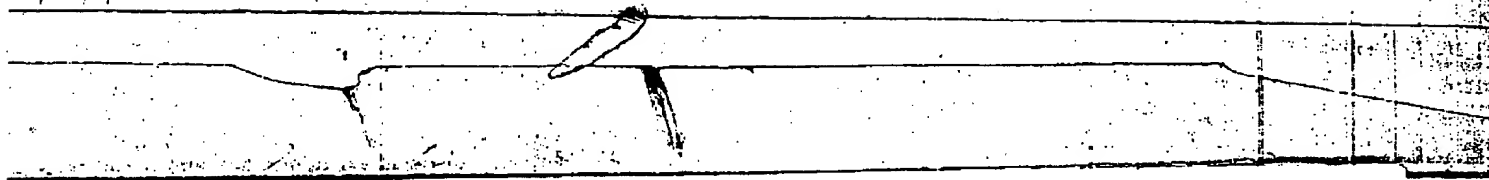
ствия актина и миозина и генерации мышечной силы поперечными мостиками достаточно длительное время. При уменьшении частоты стимуляции возможен вариант, когда повторный стимул наносит период расслабления. В этом случае также возникнет суммация мышечных сокращений, однако будет наблюдаться характерное падение на кривой мышечного сокращения (рис. 2.25, Г) — неполная суммация, или *зубчатый тетанус*.

При тетанусе происходит суммация мышечных сокращений, то время как ПД мышечных волокон не суммируются.

В естественных условиях одиночные сокращения скелетных мышц не встречаются. Происходит сложение, или *суперпозиция*, сокращений отдельных нейромотормых единиц. При этом сила сокращения может увеличиваться как за счет изменения числа двигательных единиц, участвующих в сокращении, так и за счет изменения частоты импульсации мотонейронов. В случае увеличения частоты импульсации будет наблюдаться суммация сокращений отдельных двигательных единиц.

Одной из причин увеличения силы сокращения в естественных условиях является частота импульсов, генерируемых мотонейронами. Второй причиной этого служат увеличение числа возбуждающихся мотонейронов и синхронизация частоты их возбуждения. Рост числа мотонейронов соответствует увеличению количества двигательных единиц, участвующих в сокращении, а возрастание степени синхронизации их возбуждения способствует увеличению амплитуды при суперпозиции максимального сокращения, развития мотонейронов.

Сила сокращения изолированной скелетной мышцы при прочих равных условиях зависит от исходной длины мышцы. Умеренное растяжение мышцы приводит к тому, что развиваемая ею сила возрастает по сравнению с силой, развиваемой нерастянутой мышцей. Происходит суммирование пассивного напряжения, обусловленного наличием эластических компонентов мышц, и активного сокращения. Максимальная сила сокращения достигается при мере саркомера 2—2,2 мкм (рис. 2.26). Увеличение длины саркомера приводит к уменьшению силы сокращения, поскольку уменьшается область взаимного перекрывания актиновых и миозиновых нитей. [1]



пилярная сеть  
элая вена; 8 —  
[1] — легочная  
; 14 — левос

Fig. 2.25  
Рис. 2.25. Механизм суммации мышечных сокращений. Стрелками показаны моменты стимуляции. Объяснение в тексте.

Translation of extracts from Pokrovsky V.M. et al., Physiology of Man, pp.82-83,  
v.1

In an isolated muscle, the magnitude and velocity of a single contraction is determined by a number of additional factors. The magnitude of a single contraction is primarily determined by the number of units causing the contraction. Because muscles consist of muscular fibers having different excitability levels, a relationship exists between the strength of a stimulus and the response to it. Contraction force increases up to a certain limit, after which the amplitude of the contraction remains constant even if the amplitude of the stimulus increases, all muscular fibers of the muscle being involved in the contraction.

.....

Fig. 2.25 shows variants of stimulation of a muscle with two stimuli. The second stimulus applied to a muscular fiber during the refractory period will not induce a second muscular contraction (Fig. 2.25A). The same second stimulus applied after the period of relaxation will induce a second single contraction (Fig. 2.25B).

Upon application of the second stimulus during muscular contraction or during the development of muscular tension, summation of two consecutive muscular contraction will occur making the amplitude of the resulting response much higher than in case of a solitary stimulus. If a muscular fiber or a muscle is stimulated at such a frequency that the repeated stimuli fall into the periods of contraction or the development of tension, the complete summation of solitary contractions will occur to result in "smooth tetanus" (Fig. 2.25C). Tetanus is a strong and lasting muscular contraction which is believed to be based on the elevation of the intracellular calcium concentration allowing actin and myosin interaction and muscular strain generation by transversal bridges for quite a long time. Upon a decrease in the frequency of stimuli, a variant is possible where the second stimulus is applied during the relaxation period. In such a case, summation of muscular contractions will also occur, however a characteristic fall in the muscular contraction curve will be observed (Fig. 2.25D) because of the incomplete summation; this condition is known as "toothed tetanus".

In case of tetanus, summation of muscular contractions occurs, while no summation of action potentials of muscular fibers takes place.

Under natural conditions, solitary contractions of muscular fibers never happen. Instead, summation or superposition of contractions of separate neuromuscular units takes place. The force of a contraction may increase either because of increase in the number of units causing the contraction or because of increase in the frequency of impulses generated by motoneurons. In the latter case, the summation of contractions of a single motor unit will be observed.

One of the causes of increased contraction force under natural conditions is increased frequency of impulses generated by motoneurons. Another cause is an increased number of excited motoneurons and the synchronization of the frequencies of their excitation. Increase in the number of motoneurons corresponds to increase in the number of units causing a contraction, whereas increase in the synchronization of their excitation leads to increase in the amplitude, with maximal contractions developed by separate motor units being superposed.

The force of contraction of a separate skeletal muscle will depend, with the other things being equal, upon the initial length of the muscle. A moderate stretching of a muscle will result in increase in the force developed by the muscle, as compared with the force developed when it is not stretched. This is because the passive tension, which is caused by the presence of elastic components in the muscle, is added to the active contraction. The greatest contraction force is achieved at a sarcomere size of 2-2.2  $\mu\text{m}$  (Fig. 2.26). Increase in sarcomere length will result in decrease in contraction force because the regions at which actin and myosin fibers overlap will become smaller.

Fig.2.25. The mechanism of summing muscle contractions. The arrows indicate the moments of the stimulation.

Fig.2.26. The relationship between the force of muscle contraction (F) and the sarcomere length (l)



После приема пищи и в зависимости от ее вида параметры моторной деятельности желудка приобретают характерную динамику. В течение первого часа перистальтические волны слабые, в дальнейшем они усиливаются (в пилорическом отделе увеличиваются их амплитуда и скорость распространения), проталкивая пищу к выходу из желудка. Давление в пилорическом отделе повышается до 10—25 см вод. ст., открывается сфинктер привратника (пилорический сфинктер), и порция желудочного содержимого переходит в двенадцатиперстную кишку. Оставшееся (большее) количество его возвращается в проксимальную часть пилорического отдела желудка. Такие движения желудка обеспечивают перемешивание и перетирание (фрикционный эффект) пищевого содержимого, его гомогенизацию. Характер, интенсивность, временная динамика моторики зависят от количества и вида пищи, от эффективности ее переваривания в желудке и кишечнике, обеспечивается регуляторными механизмами.

В регуляции моторики желудка велико значение гастроинтестинальных гормонов. Моторику желудка усиливают гастрин, мотилин, серотонин, инсулин, а тормозят — секретин, ХЦК, глюкагон, ЖИП, ВИП. Механизм их влияний на моторику прямой (непосредственно на мышечные пучки и миоциты) и опосредованный через интрамуральные нейроны. Моторика желудка зависит от уровня его кровоснабжения и сама влияет на него, изменяя сопротивление кровотоку при сокращениях желудка.

Скорость эвакуации: объема, скорости (эластичности), pH содержимого желудка, моторики сфинктера. Пища, состоящая из простых углеводов, быстрее эвакуируется в двенадцатиперстную кишку.

Эвакуация из ходит по экспоненциальной зависимости от времени, а не подчиняется определенному закону, как в случае с комплексом, а невыполняющего в

Регуляция осуществляется рефлексами двенадцатиперстной кишки — замедляют эвакуацию содержимого, 10% раст. Скорость эвакуации питательных веществ гидролиза замедляется «обслуживанием» перстной и тонкой скоростью «загрузки» тонкого тракта

Регуляторные  
ного комплекса  
ЦНС и короткие  
интрамуральных  
принимают учас

**Translation of extracts from Pokrovsky V.m. et al., Physiology of Man, p.54, v.2**

Three types of motions take place in the stomach filled with food: peristaltic waves, systolic contraction of the pyloric segment, and tonic contraction which diminish the gastric body and fundus size. The frequency of the peristaltic contractions is 3 per one minute, they spread at a rate of about 1 cm/sec, the rate being greater along the major curvature than along the minor one, and last for 1.5 sec. In the pyloric segment, the rate of peristaltic wave spread increases to 3-4 cm/sec.

.....

**Regulation of gastric motor activity.** Excitation of the vagal nerves and release of acetylcholine enhance the motor activity of the stomach, i.e., increase the rhythm and force of contractions and accelerate the velocity of peristaltic waves. Vagal nerves may also produce inhibiting effects (receptive relaxation of the stomach, reduction in the pyloric sphincter tonus). Excitation of the sympathetic nerves and activation of  $\alpha$ -adrenoreceptors inhibit gastric motor activity, i.e., decrease the rhythm and force of contractions and the velocity of movement of the peristaltic wave.

вода, где давление не более 30 мм рт. ст. Первые две фазы акта глотания длятся около 1 с. Фазу II глотания нельзя выполнить произвольно, если в полости рта нет пищи, жидкости или слюны. Если механически раздражать корень языка, то произойдет глотание, которое произвольно остановить нельзя. В фазу II вход в гортань закрыт, что предотвращает обратное движение пищи и попадание ее в воздухоносные пути.

Фазу III глотания составляют прохождение пищи по пищеводу и перевод ее в желудок сокращениями пищевода. Движения пищевода вызываются рефлекторно при каждом глотательном акте. Продолжительность фазы III при глотании твердой пищи 8—9 с, жидкой 1—2 с. В момент глотания пищевод подтягивается к зеву и начальная его часть расширяется, принимая пищевой комок. Сокращения пищевода имеют волновой характер, возникают в верхней его части и распространяются в сторону желудка. Такой тип сокращений называется перистальтическим. При этом последовательно сокращаются кольцеобразно расположенные мышцы пищевода, передвигая перетяжкой пищевой комок. Перед ним движется волна пониженного тонуса пищевода (релаксационная). Скорость ее движения несколько больше, чем волны сокращения, и она достигает желудка за 1—2 с.

Первичная перистальтическая волна, вызываемая актом глотания, доходит до желудка. На уровне пересечения пищевода с дугой аорты возникает вторичная волна, вызываемая первичной волной. Вторичная волна также продвигает пищевой комок до кардиальной части желудка. Средняя скорость ее распространения по пищеводу 2—5 см/с, волна охватывает участок пищевода длиной 10—30 см за 3—7 с. Параметры перистальтической волны зависят от свойств проглатываемой пищи. Вторичная перистальтическая волна может быть вызвана остатком пищевого комка в нижней трети пищевода, благодаря чему он переводится в желудок. Перистальтика пищевода обеспечивает глотание и вне содействия ему сил гравитации (например, при горизонтальном положении тела или вниз головой, а также в условиях невесомости у космонавтов).

Прием жидкости вызывает глотание, которое в свою очередь формирует релаксационную волну, и жидкость переводится из пищевода в желудок не за счет пропульсивного его сокращения, а с помощью гравитационных сил и повышения давления в полости рта. Лишь последний глоток жидкости завершается прохождением пропульсивной волны по пищеводу.

Регуляция моторики пищевода осуществляется в основном эфферентными волокнами блуждающего и симпатического нервов; большую роль играет его интрамуральная нервная система.

Вне глотания вход из пищевода в желудок закрыт нижним пищеводным сфинктером. Когда релаксационная волна достигает конечной части пищевода, сфинктер расслабляется и перистальтическая волна проводит через него пищевой комок в желудок. При наполнении желудка тонус кардии повышается, что предо-

твращает забросы симпатические волн в перистальтику пищевода на тормозят мотор стороне движ пищевода в желудк желудка. Клапанн той оболочки в ме косых мышечных связка.

При некоторых жается, перисталь лудка может забр ощущение, называ аэрофагия — избы вышает внутрижел комфорт. Воздух: i характерным звук

## 9.5. ПИЩЕВА

Пищеварительн вание, механическа порционная эвакуа находясь в течение жается, многие ее ролизу ферментам.

Карбогидразы щиеся в центральн еще не диффунди карбогидраз. Ферг пищевого содержи зистой оболочкой. диффундировал ж.

Глубина прони: чества и свойств, с желудке не смеши ческой обработки. ке, движениями ж: пищевое содержи пищеварение в по: за счет слюны, но: деятельность само

### 9.5.1. Секретор

Образование, с ный сок продуцир: слизистой оболоч

Translation of an extract from Pokrovsky V.M. et al., Physiology of Man, p.42, v.2

Esophagus contractions are adulatory, emerge at its upper segment and spread towards the stomach. Such a type contraction is called *peristaltic*. It is associated with consecutive contractions of ring-like muscles, which cause movement of a food lump. Ahead of the lump the relaxation wave of reduced muscular tonus moves. Its velocity is somewhat higher than that of the contraction wave, and it reaches the stomach in 1-2 seconds.

The primary peristaltic wave induced by swallowing moves toward the stomach. At the level of *arcus aortae* a secondary wave is induced by the primary wave. The secondary wave also drives the food lump to the cardial part of the stomach. The mean velocity of propagation of the secondary wave along the esophagus is 2-5 cm/sec. The wave covers a 10-30 cm long segment of the esophagus in 3-7 sec. The peristaltic wave parameters depend on the properties of the swallowed food. The secondary peristaltic wave may be induced by the remainder of a food lump in the lower third of the esophagus, as a result of which the lump is moved to the stomach.



Российское Агентство  
по патентам и товарным знакам

(19) RU (11) 2075980 (13) C1  
(51) 6 A 61 N 1/36

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21) 96100043/14

(22) 18.01.96

(46) 27.03.97

(71) Акционерное общество открытого типа "Завод  
"Компонент"

(72) Угадчиков А. Л., Терехин Ю. В.

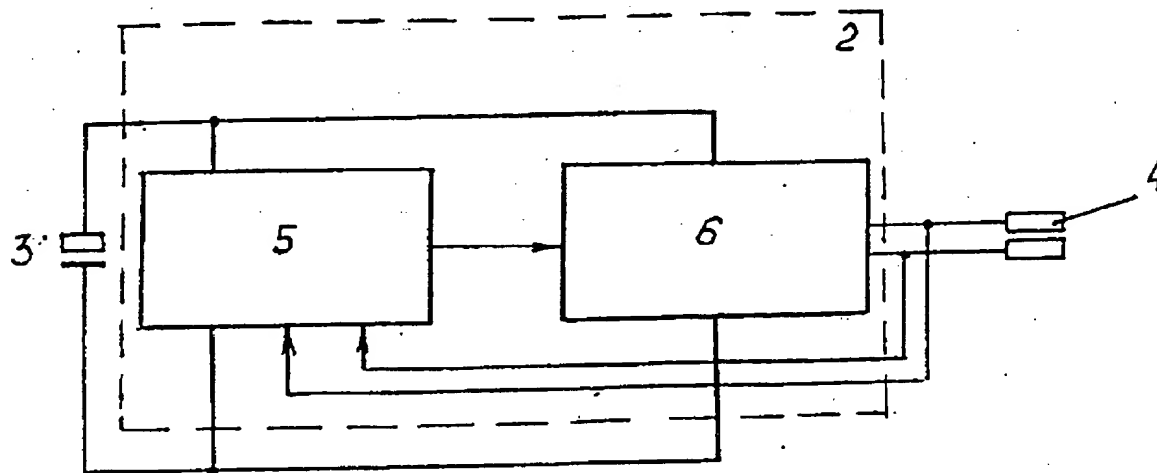
(73) Акционерное общество открытого типа "Завод  
"Компонент"

(56) Авторское свидетельство СССР N 936931, кл. А  
61 N 1/36, 1982.

(54) ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯТОР ЖЕЛУДОЧНО-  
КИШЕЧНОГО ТРАКТА

(57) Использование: изобретение относится к ме-  
дицинской технике и может быть использовано,  
например, в постхирургической терапии как в ам-  
булаторных, так и в клинических условиях, а также  
при профилактике желудочно-кишечных заболе-

ваний. Сущность: электростимулятор содержит  
капсулу 1, в которой расположены последовательно  
соединенные блок 5 контроля состояния внешней  
среды и формирователь 6 импульсов, подклю-  
ченные к источнику 3 питания. На внешней по-  
верхности капсулы 1 выполнены электроды 4,  
общее количество которых равно  $(2+n)$ , где  $n = 0, 1, 2, \dots$  и определяется степенью лечебного эф-  
фекта для того или иного заболевания и техноло-  
гической возможностью изготовления электродов.  
Электроды 4 соединены с выходом формирователя  
6 импульсов и с входом блока 5. При многоэлект-  
родном варианте только два электрода соединены  
одновременно с блоком 6 и с блоком 5. 2 з. п. ф-лы,  
5 ил.



Фиг. 1

RU 2075980 C1

шечной ткани.

Кроме того, позволяет сохранять функциональные возможности стимулятора при выходе из строя отдельных электродов, т. е. повысить эксплуатационную надежность.

Сущность изобретения поясняется чертежами, где на фиг. 1 изображена функциональная электрическая схема (для двухэлектродного варианта); на фиг. 2 конструкция электростимулятора с одним из вариантов выполнения капсулы в виде трубчатого элемента с крышками, на противоположных концах которого по цилиндрической поверхности расположено по одному электроду; на фиг. 3 — конструкция электростимулятора с выполнением капсулы в виде двух соединенных колпачков, на каждом из которых по образующей поверхности расположены электроды (для многоэлектродного варианта); на фиг. 4 электрическая схема блока контроля состояния внешней среды, пример выполнения для двухэлектродного варианта; на фиг. 5 электрическая схема формирователя импульсов, пример выполнения для многоэлектродного варианта.

Предлагаемый электростимулятор желудочно-кишечного тракта содержит капсулу 1, в которой расположены электронный блок 2 и источник 3 питания. На внешней поверхности капсулы 1 выполнены электроды 4, общее количество которых равно  $(2 + n)$ , где  $n$  0, 1, 2. Электронный блок 2 состоит из последовательно соединенных блока 5 контроля состояния внешней среды и формирователя 6 импульсов.

Электроды 4 (в двухэлектродном варианте) соединены с выходами формирователя 6 импульсов и с входами блока 5 контроля состояния внешней среды, а при многоэлектродном варианте только два электрода соединены с входами блока 5.

Капсула 1 может быть выполнена в виде трубчатого элемента 7 с крышками 8, на противоположных концах которого по цилиндрической поверхности расположено по группе электродов 4, (не показано). При этом крышки 8 могут иметь полусферическую, куполообразную или иную другую форму.

Капсула 1 может быть выполнена в виде двух соединенных колпачков 9, на каждом из которых по образующей поверхности расположено по группе электродов 4. При этом колпачки 9 могут иметь конусообразную или иную форму.

Блок 5 контроля состояния внешней среды может быть выполнен в виде блока измерения сопротивления электродов 4 и содержать соединенный с источником 3 питания делитель 10 напряжения, входы которого подключены к паре разноименных электродов 4, и компаратор 11. При этом инвертирующий вход компаратора 11 соединен через резистор 12 с источником 3 питания, а неинвертирующий с выходом делителя 10 напряжения.

Выход компаратора 11 является управляющим

входом формирователя 6 импульсов.

Формирователь 6 импульсов может содержать линейные ключи 13 на три состояния, обеспечивающие подачу на каждый электрод 4 уровня сигнала "+" или "-" источника 4 питания, а также отключение их от цепи питания, распределитель 14 импульсов в серии, состоящий из счетчика 15 и шифратора 16 и обеспечивающий поочередное включение потенциальных входов ключей к выходу счетчика 15 и блокирование неиспользуемых ключей 13, управляемый делитель 17 частоты, обеспечивающий формирование импульсной последовательности из необходимого числа импульсов в серии с частотой повторения серий, близкой к частоте следования естественной волны перистальтики, и управляющий синхронизатор 18, вырабатывающий частоту, которая необходима для формирования требуемой длительности стимулирующих импульсов (6–10 мс).

Электростимулятор работает следующим образом (на примере многоэлектродного варианта).

Электростимулятор вводится, например, в желудочно-кишечный тракт пациента перорально.

В исходном состоянии (до попадания в желудочно-кишечный тракт) (ЖКТ) электростимулятор находится в нерабочем состоянии, при котором потенциалом делителя 10 напряжения через блок 5 контроля состояния внешней среды блокируется работа формирователя 6 импульсов.

После попадания капсулы 1 в ЖКТ за счет влияния внешней среды (слюна, желудочный сок и т. д.) потенциал, снимаемый с делителя 5 напряжения падает, и блок 5 контроля состояния внешней среды переходит в состояние, разрешающее работу формирователя 6 импульсов.

Серия импульсов выбранной характеристики поступает с формирователя 6 импульсов на электроды 4. При этом формирователь 6 импульсов обеспечивает для каждой серии импульсов такую коммутацию электродов 4, при которой осуществляется, например, одновременно образование пар из разнополярных электродов 4 как в пределах каждой группы, так и из электродов обеих групп. Такое образование электростимулирующих пар из разнополярных электродов 4, направления напряженностей электрических полей которых взаимно ортогональны, обеспечивает одновременное или поочередное возбуждение как продольных, так и круговых слоев мышечной ткани независимо от ориентации капсулы в любом отделе желудочно-кишечного тракта, что существенно повышает эффективность электростимуляции. Электрическое воздействие на мышечную ткань вызывает появление ответной реакции в виде устойчивой волны перистальтики, которая продвигает электростимулятор и содержимое кишечника в дистальные его отделы, на которые подается очередная серия импульсов, и процесс повторяется до выхода капсулы естественным путем.

**Translation of an extract from RU 2075980**

Once capsule 1 has entered the gastrointestinal tract,... environment condition control block 5 changes its state to bring into operation pulse former 6.

Pulse former 6 supplies a series of pulses having preselected characteristics to electrodes 4. In so doing, pulse former 6 commutates electrodes 4 during each pulse series in such a way as to provide, e.g., simultaneous formation of pairs of electrodes 4 having opposite polarities both from electrodes within each of the two electrode groups (respectively located on cups 9) and from electrodes of different groups.

Such formation of electrostimulating pairs of electrodes 4 of opposite polarities creating electric fields the directions of which are mutually orthogonal, provides simultaneous or alternate excitation of both longitudinal and circumferential layers of muscle tissue irrespective of the orientation of the capsule in any part of the gastrointestinal tract, whereby a substantial increase in the effectiveness of electrostimulation is achieved. The electric action upon the muscle tissue induces a response in the form of a stable peristaltic wave which moves the electostimulator and the contents of the intestinal tract to its distal portions to which the next pulse series is applied, with the process being repeated until the capsule leaves the body.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**